

# BMJ Best Practice

## Complexo da esclerose tuberosa

Direto ao local de atendimento



Última atualização: Nov 21, 2023

# Índice

|                                        |            |
|----------------------------------------|------------|
| <b>Visão geral</b>                     | <b>3</b>   |
| Resumo                                 | 3          |
| Definição                              | 3          |
| <b>Teoria</b>                          | <b>4</b>   |
| Epidemiologia                          | 4          |
| Etiologia                              | 4          |
| Fisiopatologia                         | 4          |
| Classificação                          | 5          |
| Caso clínico                           | 5          |
| <b>Diagnóstico</b>                     | <b>7</b>   |
| Abordagem                              | 7          |
| História e exame físico                | 19         |
| Fatores de risco                       | 35         |
| Investigações                          | 36         |
| Diagnósticos diferenciais              | 43         |
| Critérios                              | 44         |
| Rastreamento                           | 45         |
| <b>Tratamento</b>                      | <b>46</b>  |
| Abordagem                              | 46         |
| Visão geral do algoritmo de tratamento | 60         |
| Algoritmo de tratamento                | 63         |
| Novidades                              | 77         |
| Prevenção primária                     | 77         |
| Discussões com os pacientes            | 77         |
| <b>Acompanhamento</b>                  | <b>78</b>  |
| Monitoramento                          | 78         |
| Complicações                           | 80         |
| Prognóstico                            | 81         |
| <b>Diretrizes</b>                      | <b>82</b>  |
| Diretrizes diagnósticas                | 82         |
| Diretrizes de tratamento               | 82         |
| <b>Recursos online</b>                 | <b>83</b>  |
| <b>Referências</b>                     | <b>84</b>  |
| <b>Imagens</b>                         | <b>93</b>  |
| <b>Aviso legal</b>                     | <b>107</b> |

## Resumo

O complexo da esclerose tuberosa é um distúrbio neurocutâneo autossômico dominante e multissistêmico caracterizado por hiperplasia celular, displasia tecidual e hamartomas em múltiplos órgãos.

Os quadros clínicos mais comumente identificados são epilepsia (espasmos infantis), autismo e comprometimento cognitivo e rabdomiomas cardíacos neonatais.

As principais características neurocutâneas reconhecidas incluem nódulos dentários, máculas hipopigmentadas (máculas hipomelanóticas [em formato de folha]), angiofibromas faciais e fibromas ungueais.

Rabdomiomas cardíacos regredem na primeira infância e geralmente são assintomáticos, enquanto os angiomiolipomas renais e astrocitomas de células gigantes evoluem na adolescência e fase adulta. As complicações renais são secundárias apenas a complicações do sistema nervoso central como uma morbidade significativa.

A linfangioleiomiomatose do pulmão associada à esclerose tuberosa é peculiar por ser identificada somente nas mulheres e surge de metástases de angiomiolipomas renais.

## Definição

Complexo da esclerose tuberosa (CET) é um distúrbio autossômico dominante, neurocutâneo e multissistêmico caracterizado por hiperplasia celular, displasia tecidual e hamartomas em múltiplos órgãos.[\[1\]](#) [\[2\]](#) [\[3\]](#)

A doença tem dois loci genéticos: TSC1, encontrado no cromossomo 9q34; e TSC2, no cromossomo 16p13. O fenótipo clínico pode ser resultante de uma mutação em qualquer um desses genes.[\[4\]](#)

## Epidemiologia

O complexo da esclerose tuberosa (CET) pode ser identificado em todos os grupos étnicos e é igualmente identificado em ambos os sexos.

Estudos estimam uma prevalência populacional em torno de 1.0 a 1.6 em 20,000.[9] [10] [11] Embora o CET seja um distúrbio hereditário autossômico dominante, até 65% a 75% das pessoas com CET apresentam mutações espontâneas como a causa genética subjacente.[4]

Estima-se que 40,000 norte-americanos e pelo menos 2 milhões de pessoas em todo o mundo apresentem CET.[3]

## Etiologia

Existem dois loci genéticos reconhecidos que produzem o complexo da esclerose tuberosa (CET): o gene TSC1, encontrado no cromossomo 9q34; e o gene TSC2, encontrado no cromossomo 16p13.[4] Pacientes com CET têm mutações em TSC1 ou TSC2, não em ambos os genes.

A maioria (até 80%) dos pacientes afetados possui mutações no gene TSC2; entretanto, cada locus genético pode produzir a mesma expressão fenotípica com variação individual.[4] Essa heterogeneidade genética é ainda mais complicada pela expressividade variável, uma vez que membros da família que herdaram a mesma mutação genética podem expressar uma extrema divergência de sinais e sintomas.[4] [5] Além disso, em cerca de 10% a 15% dos pacientes com CET, nenhuma mutação patogênica de TSC1 ou TSC2 pode ser detectada usando métodos de teste convencionais.[1] [4] [12] [13]

Até 2016, mais de 1500 variantes patogênicas únicas de TSC1 ou TSC2 foram identificadas. Uma lista pode ser encontrada no Banco de Dados de Variações do Complexo de Esclerose Tuberosa. [LOVD: TSC1] (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC1>) [LOVD: TSC2] (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2>)

As mutações em TSC2 incluem grandes deleções, pequenas inserções ou deleções, mutações sem sentido e de sentido incorreto. As mutações em TSC1 são frequentemente pequenas inserções ou deleções que resultam em proteína encurtada (truncada).[4] [5] [14] As mutações em TSC2 são mais comuns em pacientes com CET esporádico (com proporções de 3:1 a 7:1 sendo relatadas), enquanto os casos familiares estão associados quase igualmente com mutações em TSC1 e TSC2.[4]

As mutações do gene TSC2 geralmente produzem manifestações clínicas mais graves em geral, embora alguns pacientes com mutações TSC1 tenham envolvimento grave de múltiplos sistemas de órgãos.[4] Pessoas que carregam mutações no gene TSC2 tendem a apresentar mais máculas hipomelanóticas e incapacidades de aprendizagem, e pacientes do sexo masculino demonstram com mais frequência sintomas neurológicos e oculares, cistos renais e fibromas ungueais.[5]

## Fisiopatologia

O complexo da esclerose tuberosa (CET) é um distúrbio autossômico dominante caracterizado por hiperplasia celular, displasia tecidual e hamartomas em múltiplos órgãos.[2] [3]

Hamartomas são malformações orgânicas focais que acarretam desenvolvimento e função orgânicos imperfeitos.[2] [3] Eles são compostos de misturas ou proporções anormais de elementos celulares

tipicamente encontrados no interior do tecido, mas esses elementos são hipertrofiados, encontrados em quantidades excessivas e em disposições desorganizadas.[2] [3]

O gene TSC1 codifica o produto da proteína hamartina e o gene TSC2 codifica o produto da proteína tuberina. Essas proteínas formam um complexo hamartina-tuberina dentro da célula que atua como um regulador negativo importante do crescimento celular (supressor de tumor). O complexo hamartina-tuberina limita a atividade de mTOR (alvo mecanístico da rapamicina) por meio da inibição da GTPase Rheb (homólogo de Ras aprimorado no cérebro). Portanto, as mutações do gene TSC1 ou TSC2 que levam a um complexo de proteínas hamartina-tuberina ausente ou anormal resultam em crescimento celular controlado de forma inadequada.

Há também uma função para o complexo hamartina-tuberina em:[15] [16]

- Tradução de proteínas, pela modulação da fosforilação da proteína ribossomal p70 S6 quinase 1 através da supressão da atividade da quinase do mTOR
- Adesão e migração celulares e circulação de proteínas nas células através de sua interação com a família de proteínas ERM (ezrina, radixina e moesina)
- Controle da proliferação celular através da interação com a MAP (proteína ativada por mitógeno) quinase.

## Classificação

### Não há classificações formais

Existe uma variabilidade significativa nos sintomas e sinais entre as pessoas com CET, mesmo aquelas com genótipos idênticos.[4]

A mutação do gene TSC2 tem maior probabilidade de estar associada a manifestações clínicas mais graves.[4] As pessoas que carregam essa mutação genética tendem a apresentar mais máculas hipomelanóticas e incapacidades de aprendizagem, e pacientes do sexo masculino demonstram com mais frequência sintomas neurológicos e oculares, cistos renais e fibromas ungueais.[5] No entanto, pode haver sobreposição significativa na gravidade da doença; alguns pacientes com mutações em TSC1 têm envolvimento grave de múltiplos sistemas orgânicos.[4]

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Gêmeos falsos adotados com seis meses de idade se apresentam ao pediatra para a primeira consulta médica. Não há história familiar disponível. As crianças são saudáveis e o gêmeo A aparentemente tem desenvolvimento normal, ao passo que o gêmeo B não emite tantos sons, visualmente é menos interativo, não consegue se sentar e apresenta sobressaltos frequentes. Os exames físicos são normais; entretanto, ambos têm várias máculas hipopigmentadas. Em um exame cuidadoso com a lâmpada de Wood, é encontrada uma grande mácula (3 cm) e quatro menores (<1.5 cm) na pele de cada criança. O exame oftalmológico revela dois pequenos hamartomas retinianos no gêmeo B. Uma tomografia computadorizada (TC) cranioencefálica dos bebês identifica nódulos subependimários calcificados e uma ressonância nuclear magnética (RNM) mostra, além desses nódulos, vários túberos corticais. Um



eletroencefalograma (EEG) é normal para o gêmeo A, mas é gravemente anormal para o gêmeo B, demonstrando hirsutismo com espasmos infantis concomitantes. Os bebês apresentam ecocardiografia e ultrassonografia renal normais. Eles têm um diagnóstico definitivo de complexo da esclerose tuberosa (CET).

## Caso clínico #2

Uma mulher saudável de 28 anos de idade se apresenta para uma ultrassonografia de rotina aos 6 meses de gestação. A ultrassonografia identifica uma massa cardíaca no feto. Ela se submete posteriormente a uma RNM fetal, que revela duas massas cardíacas no interior do septo ventricular, sem obstruir o fluxo cardíaco. O bebê nasceu a termo, sem complicações perinatais. As massas cardíacas permanecem assintomáticas e o eletrocardiograma (ECG) é normal. Não há máculas hipomelanóticas. O bebê se submete a uma RNM, que identifica nódulos periventriculares e túberos corticais. O exame oftalmológico é normal, da mesma forma que uma ultrassonografia renal subsequente. É feito um diagnóstico definitivo de CET. A mãe é examinada e constata-se que ela apresenta angiofibromas faciais, não possui máculas hipomelanóticas e o exame oftalmológico é normal. A RNM cranioencefálica subsequente é normal, mas ela apresenta diversos angiomiolipomas renais bilaterais e recebe o diagnóstico definitivo de CET. Nenhum outro membro da família da mãe apresenta sintomas ou sinais de CET.

## Outras apresentações

Um diagnóstico de doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) pode ser feito em bebês com flanco palpável bilateral/massas abdominais e imagem renal confirmatória. Os bebês afetados têm vários cistos grandes com pouco parênquima renal normal remanescente. A DRPAD pode ser parte de uma grande síndrome de deleção de gene contígua identificada em 3% a 5% dos pacientes com CET, porque o gene para DRPAD é adjacente e contínuo com o gene TSC2.

Uma avaliação inicial para atrasos no desenvolvimento e/ou autismo em crianças pode revelar máculas hipomelanóticas, o que deve imediatamente suscitar investigações adicionais e um diagnóstico definitivo de CET. A incidência de comprometimento cognitivo em pacientes com CET varia amplamente de acordo com diferentes estudos, mas é estimada como tão alta quanto 64%, com até 50% dos pacientes apresentando transtorno do espectro do autismo.[6] [7] [8]

O pneumotórax espontâneo em mulheres jovens com linfangioleiomiomatose pulmonar previamente não reconhecida é uma apresentação incomum.

Ocasionalmente, os nódulos subependimários calcificados característicos serão achados incidentais em imagens do cérebro, levando ao diagnóstico de CET na ausência de epilepsia.

## Abordagem

O diagnóstico de CET é realizado por meio de exame clínico e/ou teste genético.<sup>[1]</sup> Isso é apoiado por neuroimagem e outras investigações (ecocardiograma, ultrassonografia renal, oftalmoscopia dilatada, etc.). As investigações adicionais são usadas para confirmar o diagnóstico, determinar a extensão da doença e avaliar o comprometimento dos órgãos e para esclarecer os riscos de recorrência parental ao longo do tempo.

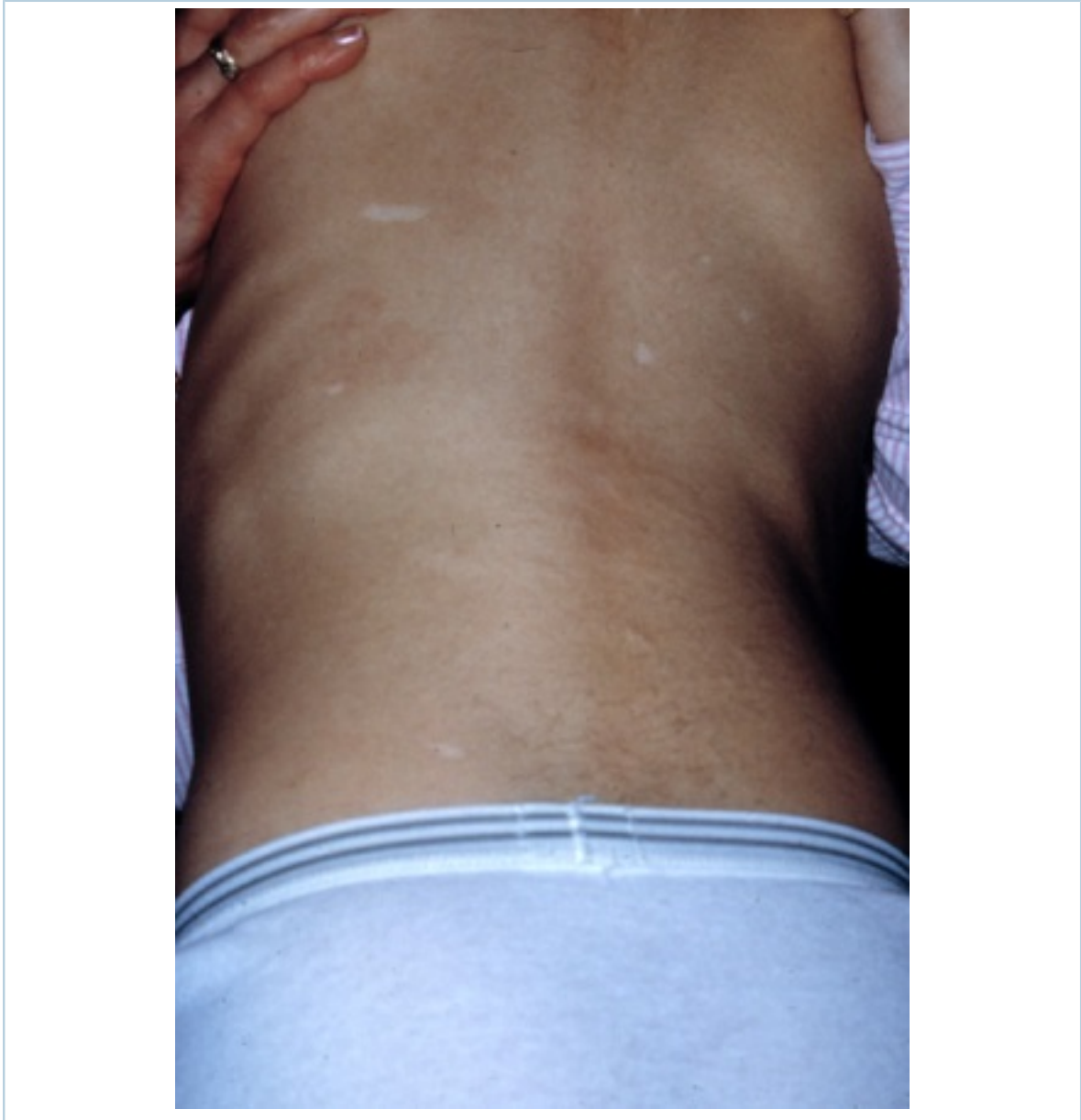
## História

Não existem sintomas específicos para CET. Entretanto, existem várias apresentações comuns que devem incitar a consideração de CET e investigações adicionais.<sup>[1] [2] [3]</sup>

Em primeiro lugar, a identificação de um membro da família com CET. Uma história familiar de três gerações deve ser obtida.<sup>[1]</sup> Se o familiar for um parente de primeiro grau (ou seja, um dos pais) existe uma probabilidade de 50% de que o paciente que está sendo avaliado tenha a doença. Esse risco de 50% permanece quando vários irmãos são afetados, assumindo-se que um dos pais tem a doença sem saber ou que há mosaicismismo gonadal em um dos pais. O mosaicismismo gonadal é uma condição em que o único órgão afetado com a mutação de CET são as gônadas e seus gametas afetados, permitindo o potencial para várias crianças afetadas de um pai não afetado.<sup>[12] [17]</sup> A incidência de mosaicismismo gonadal em indivíduos com CET é estimada em cerca de 2%.<sup>[18]</sup>

Outros fatores históricos incluem:

- Múltiplas máculas hipomelanóticas com epilepsia ou autismo concomitante



*Máculas hipomelanóticas e marcas de Shagreen*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

- Espasmos infantis
- Rabdomioma(s) cardíaco(s)

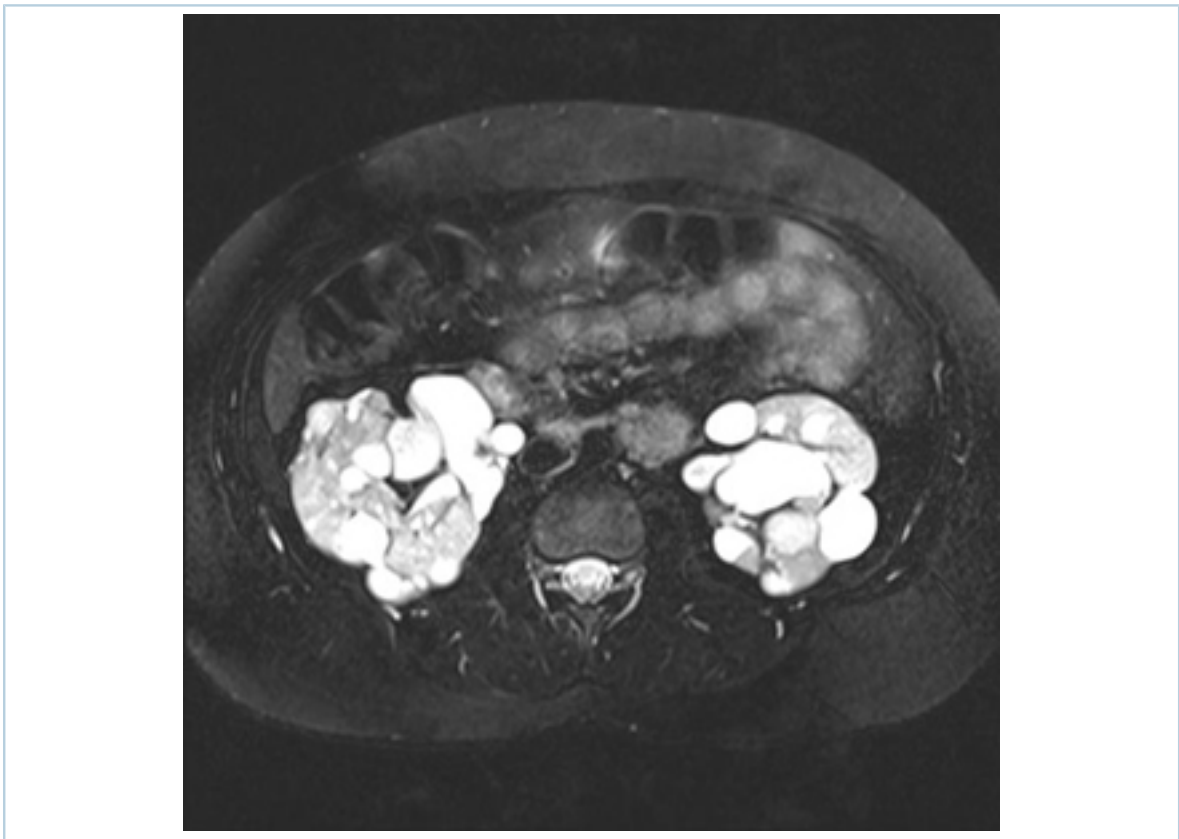




*Rabdomioma cardíaco na ressonância nuclear magnética (RNM) sagital em T1*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

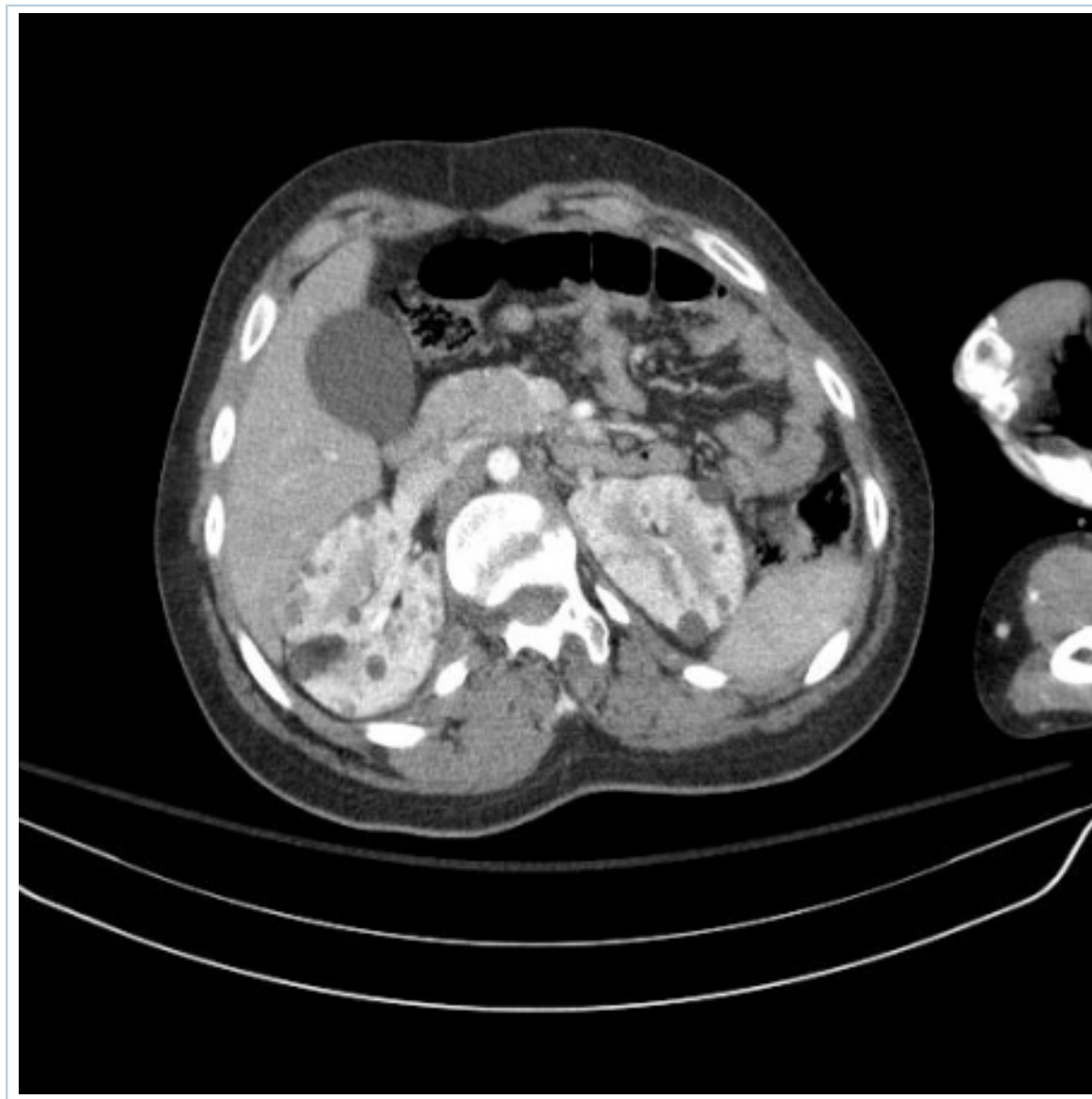
- Doença renal policística



*Rins policísticos*

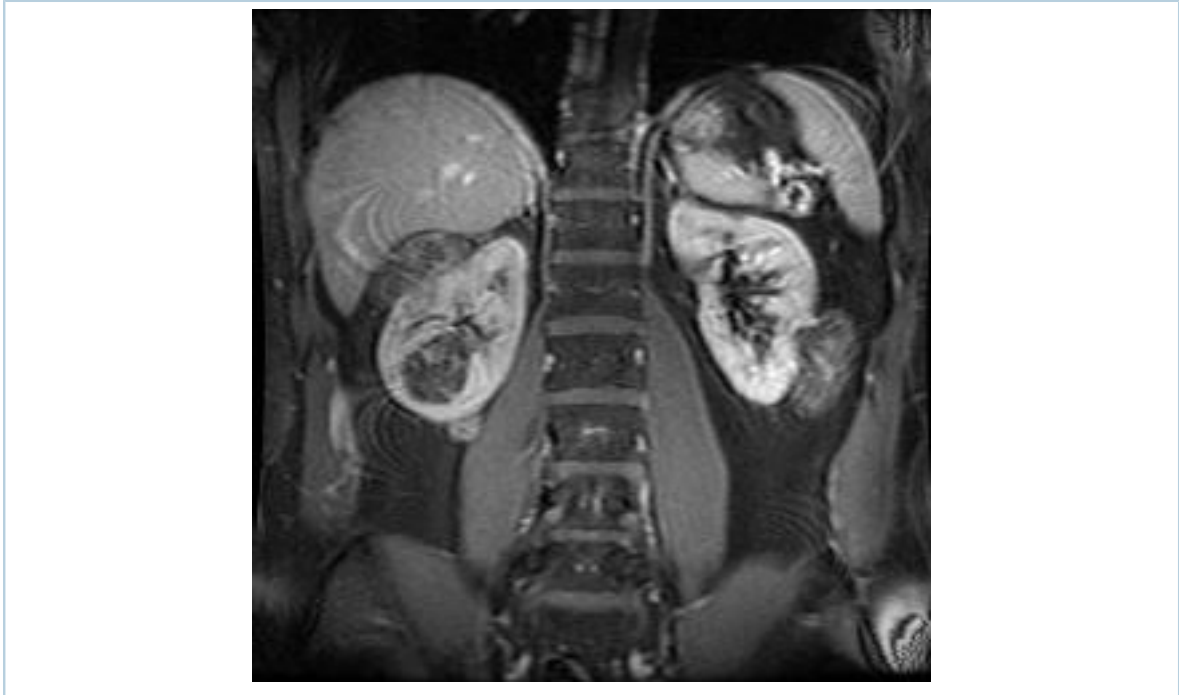
*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

- Angiomiolipoma(s) renal(is)



*Múltiplos angiomiolipomas renais na tomografia computadorizada (TC) axial*

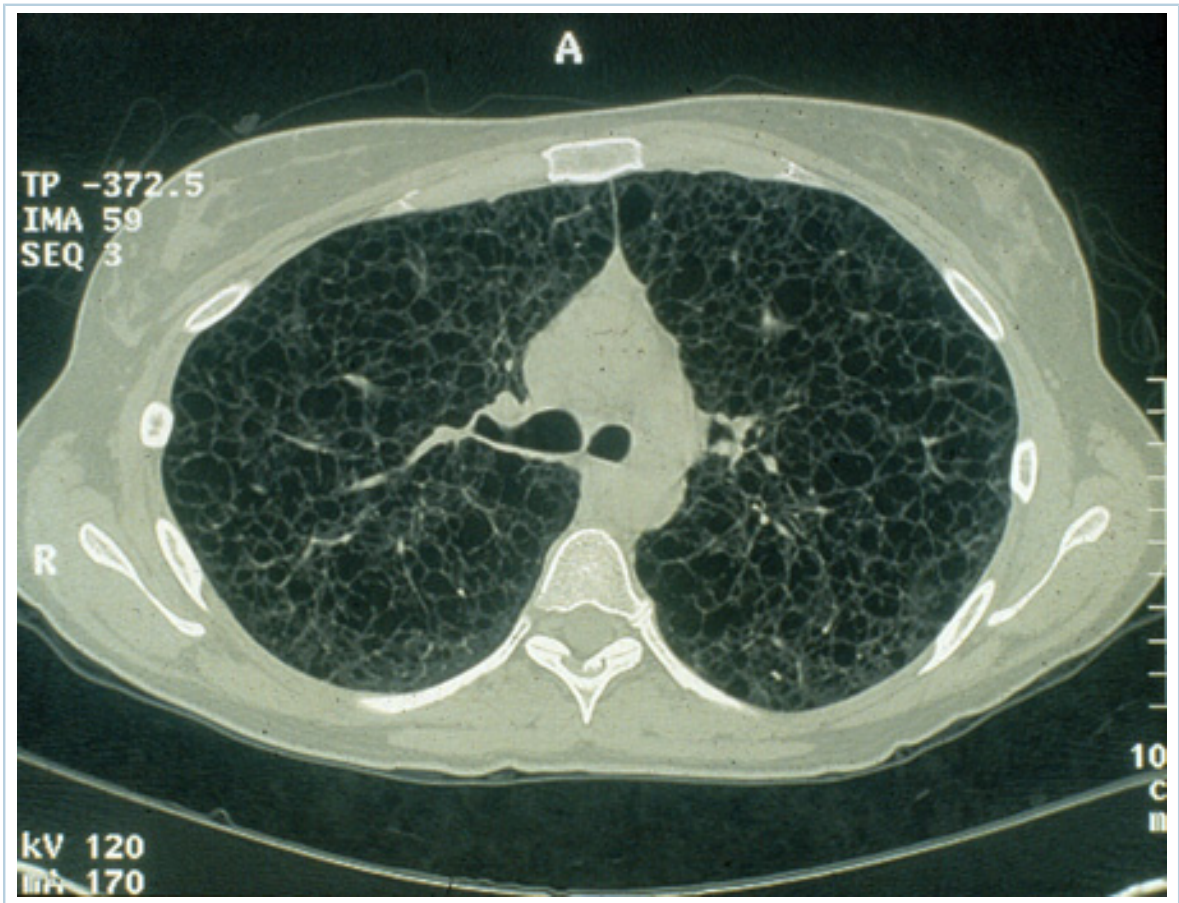
*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



Múltiplos angiomiolipomas renais na ressonância nuclear magnética (RNM) coronal em T1

Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr

- Linfangioleiomiomatose pulmonar



Lesões císticas na linfangioleiomiomatose (LAM) do pulmão em tomografia computadorizada (TC) axial

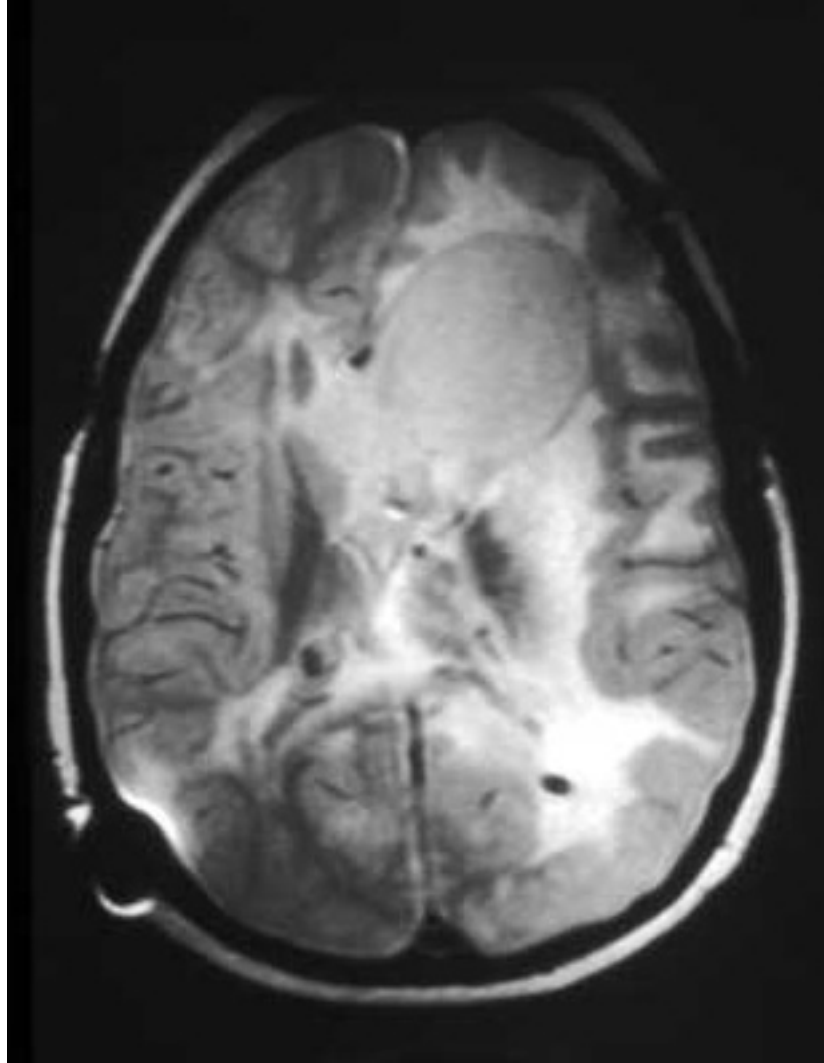
Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr

- Nódulos subependimários calcificados cerebrais ou astrocitoma(s) de células gigantes



*Nódulos subependimários calcificados na tomografia computadorizada (TC)*

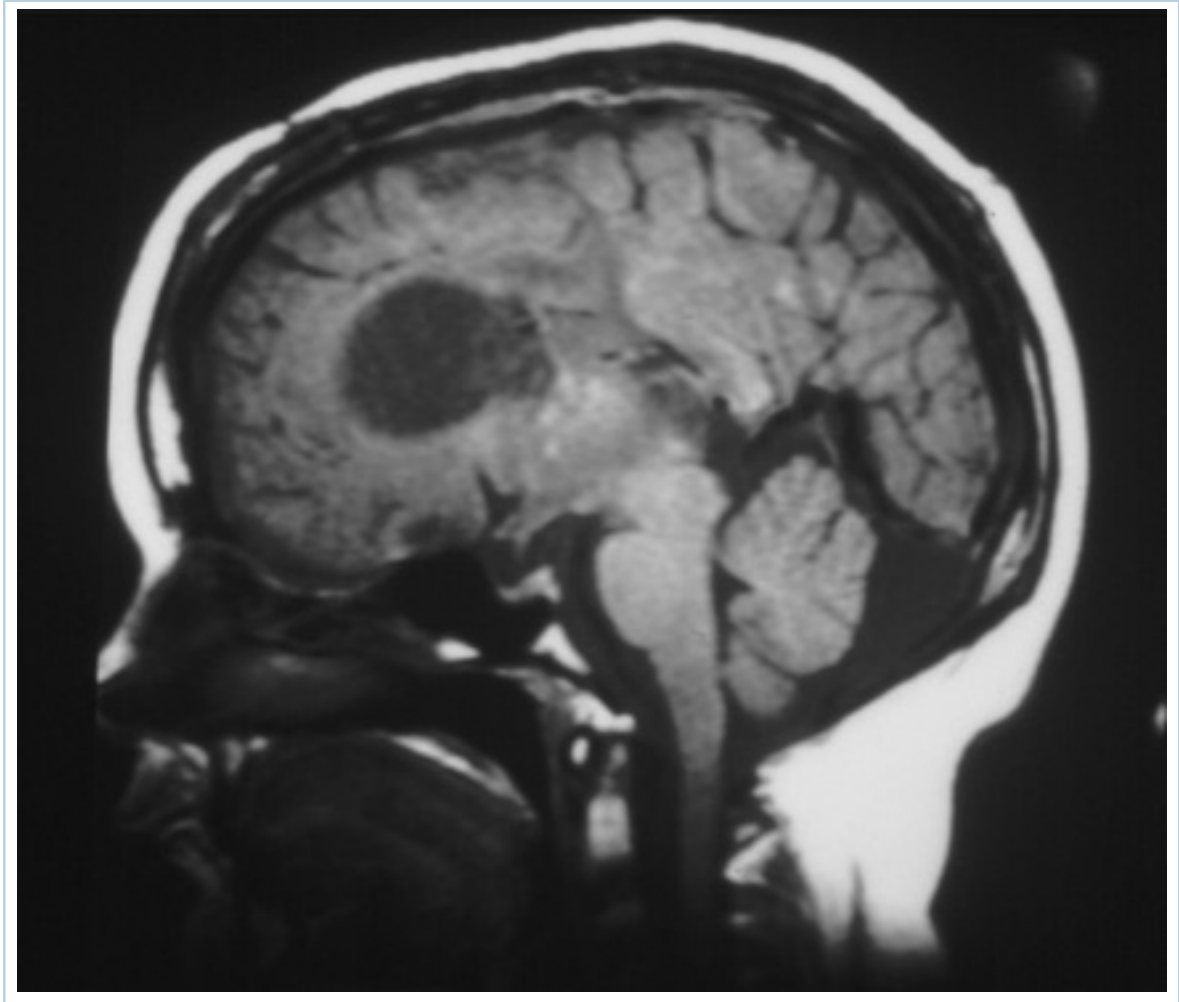
*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Grande astrocitoma subependimário de células gigantes na ressonância nuclear magnética (A-axial T2)*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*





*Grande astrocitoma subependimário de células gigantes  
na ressonância nuclear magnética (B-sagital T1)*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

- Fibromas faciais e/ou ungueais e periungueais





*Angiofibromas faciais*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Fibroma ungueal*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

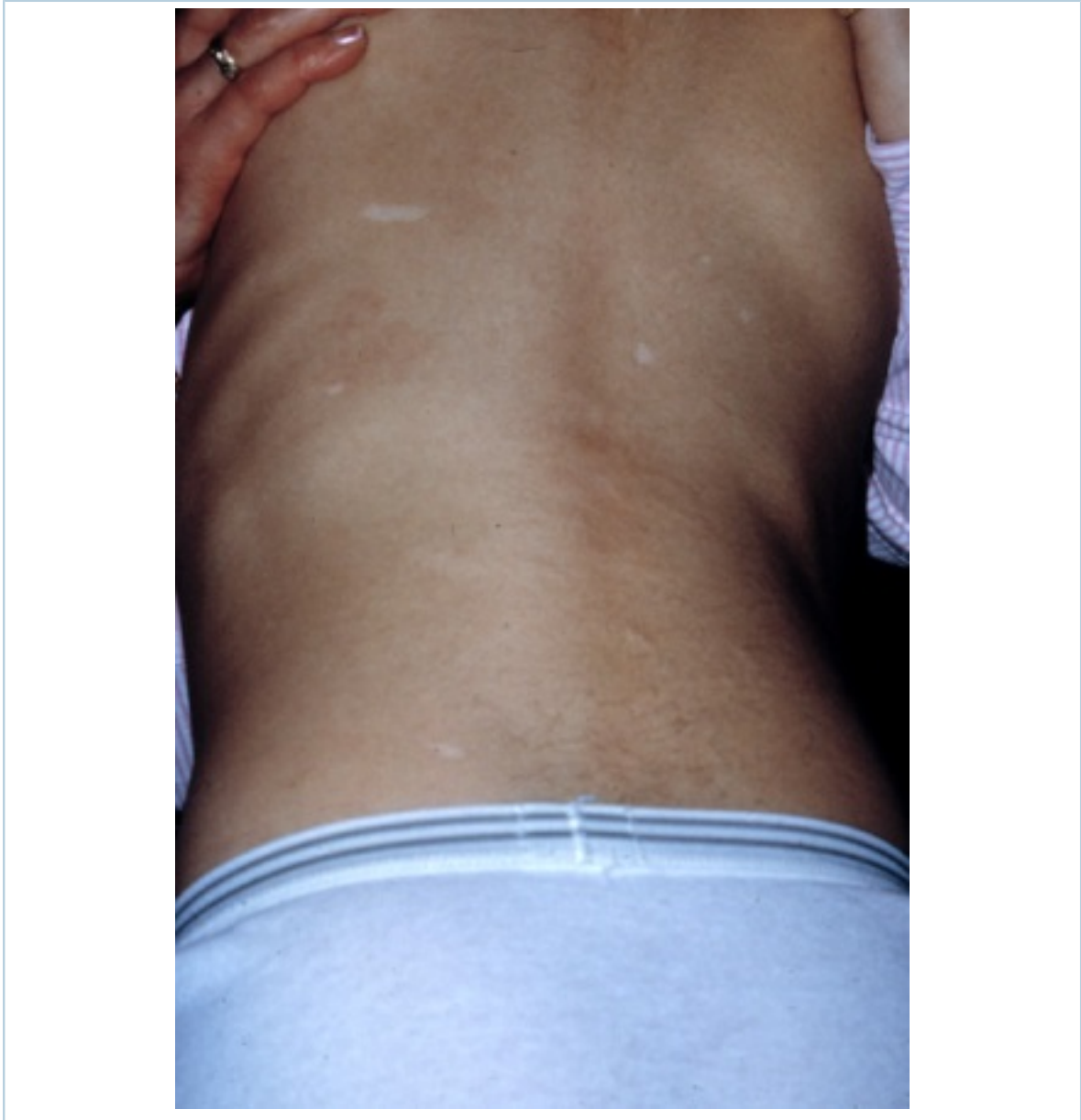
- Hamartoma(s) retiniano(s)



*Hamartoma retiniano*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

- Marca(s) de Shagreen (nevo do tecido conjuntivo)



*Máculas hipomelanóticas e marcas de Shagreen*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

- Inúmeros nódulos no esmalte dentário
- Múltiplos pólipos hamartomatosos intestinais
- Comprometimento cognitivo
- Placa(s) na testa



*Placa na testa*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

- Problemas comportamentais.

## Exame

Para se fazer um diagnóstico definitivo, deve ser realizado um exame físico cuidadoso para determinar se quaisquer achados diagnósticos importantes estão presentes, incluindo:[1] [2] [3]

- Inspeção/exame clínico dermatológico detalhado para máculas hipomelanóticas, angiofibromas e marcas de couro áspero ("shagreen"). A lâmpada de Wood (luz negra ou ultravioleta) é útil para detectar máculas hipomelanóticas não visíveis por outros meios.
- Inspeção detalhada de fibromas ungueais e depressões dentárias.
- Avaliação oftalmológica completa, incluindo fundoscopia dilatada, para avaliar achados retinianos (hamartoma astrocítico e mancha acrômica) e deficits de campo visual.

## Teste genético

O teste genético é usado para estabelecer um diagnóstico se os critérios clínicos não forem claros e para fins de planejamento familiar para pais que têm um filho afetado. A identificação de uma variante patogênica no gene TSC1 ou TSC2 é suficiente para o diagnóstico ou predição de CET independentemente dos achados clínicos.[1] [4]



O exame de sangue para mutações específicas do gene TSC pode ser definitivo em cerca de 75% a 90% das pessoas afetadas quando ambos os loci genéticos (TSC1 e TSC2) são examinados.[1] [4] A genotipagem também pode ser realizada por análise de um swab bucal, saliva ou amostras de tecido. Em cerca de 10% a 15% dos pacientes com CET, uma mutação TSC1 ou TSC2 patogênica não pode ser detectada por métodos de teste convencionais.[1] [4] [12] [13] O teste genético convencional não consegue identificar a presença de mosaicismismo gonadal.

## Investigações adicionais

- A ressonância nuclear magnética (RNM) do cérebro e do abdome deve ser realizada para verificar se há lesões cerebrais e renais. A RNM detecta mais anormalidades do que a tomografia computadorizada (TC) ou ultrassonografia, e é a modalidade de imagem preferencial.[1] Os agentes de contraste devem ser evitados para RNM cerebral, a menos que haja uma lesão crescente ou suspeita clínica de astrocitoma subependimário de células gigantes (ASCG). A TC pode ser usada se a RNM for contraindicada ou não estiver disponível.[1]
- A avaliação abrangente dos transtornos neuropsiquiátricos associados ao CET (TAND) deve ser realizada no diagnóstico usando uma ferramenta de rastreamento validada, como a checklist de TAND.[1] [19] [20] [TAND checklist] (<https://tandconsortium.org/checklists>)
- O eletroencefalograma (EEG) de rotina deve ser realizado para todas as crianças diagnosticadas com CET, para incluir as fases de sono e vigília, para detectar potencial atividade convulsiva. Um EEG anormal deve ser acompanhado com uma avaliação de EEG com vídeo de 8 a 24 horas, especialmente se as características de TAND estiverem presentes.[1]
- Uma TC de tórax de alta resolução deve ser realizada para todas as mulheres com 18 anos ou mais diagnosticadas com CET, para avaliar linfangioleiomiomatose (LAM). Testes de função pulmonar e teste de caminhada de 6 minutos de linha basal devem ser realizados em pacientes com evidência de doença pulmonar compatível com LAM na TC de rastreamento.[1] [13]
- A avaliação cardíaca adequada à idade é realizada no momento do diagnóstico. Crianças, especialmente aquelas menores de 3 anos, devem ser submetidas a ecocardiograma e eletrocardiograma (ECG) para verificar se há rabdomiomas e arritmias. Os adultos não necessitam de ecocardiograma de rotina, a menos que tenham sintomas cardíacos ou história médica preocupante, mas um ECG de linha basal é recomendado.[1] [13]
- A pressão arterial e a taxa de filtração glomerular devem ser medidas para todos os pacientes no momento do diagnóstico, para verificar hipertensão secundária e insuficiência renal, respectivamente.[1]
- Outras investigações (por exemplo, radiografia esquelética, colonoscopia, biópsia de órgãos) são realizadas apenas para indicações específicas.

## História e exame físico

### Principais fatores diagnósticos

#### história familiar (comuns)

- Se um membro da família com CET for um parente de primeiro grau (ou seja, um pai), existe uma chance de 50% de o paciente ter o distúrbio. Esse risco de 50% permanece quando vários irmãos são afetados, assumindo que um dos pais tem a doença sem saber ou que há mosaicismismo gonadal em um dos pais. Essa é uma doença pela qual os únicos órgãos afetados pela mutação do CET são



as gônadas e seus gametas afetados, permitindo o potencial para a existência de múltiplos filhos afetados de um pai ou mãe não afetado. Estima-se que a prevalência seja <2% de todos os pais com um filho afetado.[2] [3] [18]

- No entanto, a maioria (cerca de dois terços) das pessoas com CET tem ocorrência esporádica.[4] Uma história familiar de três gerações deve ser obtida para avaliar os membros adicionais da família em risco de CET.[1]

### epilepsia (comuns)

- A epilepsia, o sintoma manifesto mais comum da doença, ocorre em até 60% a 90% dos pacientes com CET ao longo da vida.[21]
- Todos os tipos de convulsão podem se desenvolver, com exceção da pura epilepsia tipo ausência.
- Na maioria das vezes, a epilepsia se manifesta na infância e o sintoma manifesto pode ser espasmos infantis em um terço dos pacientes.[2] [3] [22] [Infantile Spasms Action Network: what does IS look like?] (<https://infantilespasms.org/families/what-can-is-look-like>)

### rabdomioma cardíaco (pode ser único ou múltiplo) (comuns)

- Afeta aproximadamente 60% das crianças e 20% dos adultos com CET.[23] Entre os lactentes com múltiplas lesões, 80% ou mais são eventualmente diagnosticados com CET. Essas lesões podem ser identificadas na 22ª semana de gestação. A maioria dos pacientes tem uma média de 3 lesões, de 3 a 25 mm, mas raramente maiores. Elas são identificadas nos ventrículos mais frequentemente que nos átrios, e no septo mais frequentemente que nas paredes.
- Os sintomas (arritmias, obstrução do fluxo de saída, tromboembolismo) são raros e tipicamente evidentes no período neonatal. Essas lesões geralmente regredem durante a primeira infância sem a necessidade de intervenção.[2] [3] [24]

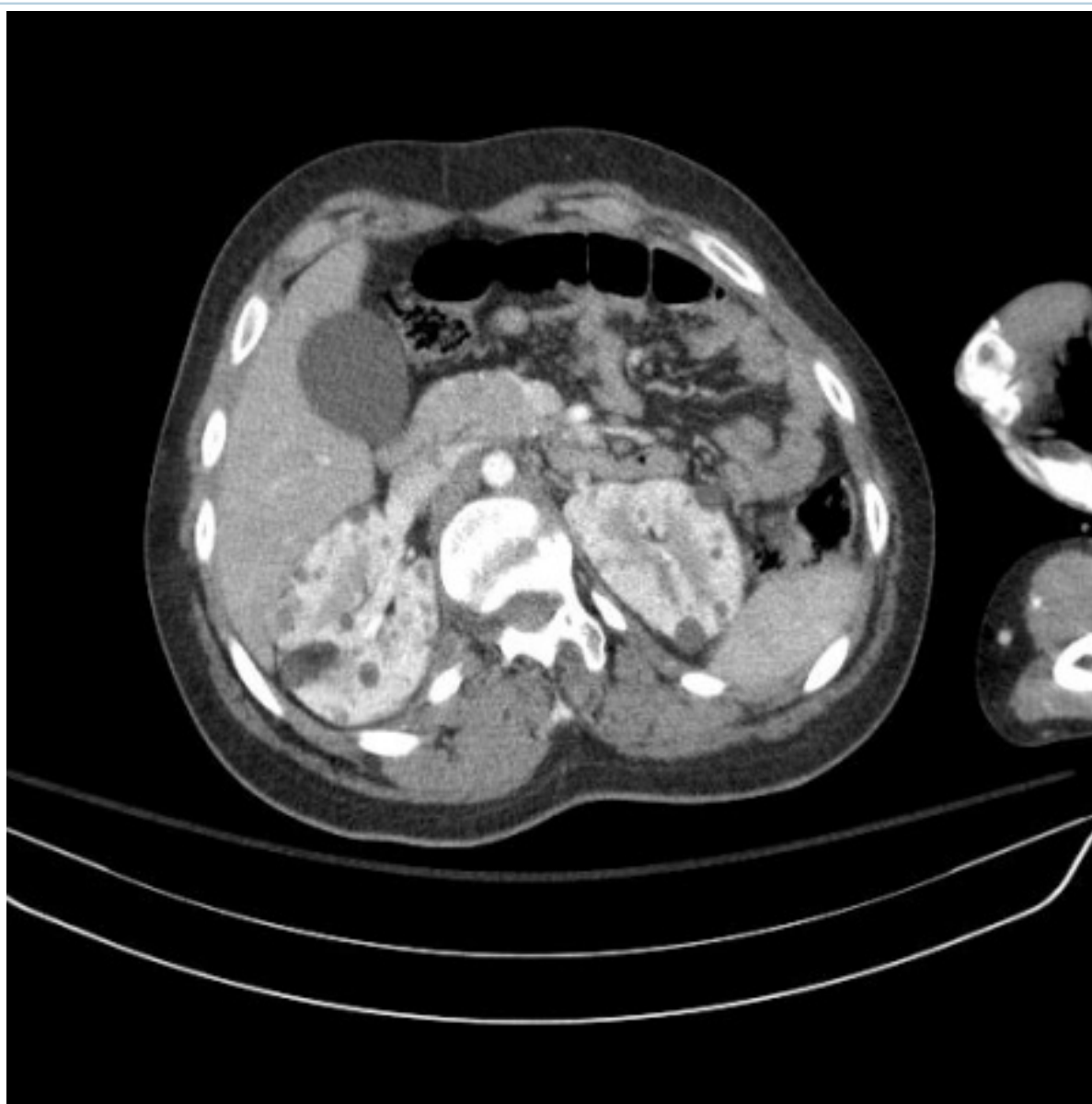


*Rabdomioma cardíaco na ressonância nuclear magnética (RNM) sagital em T1*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

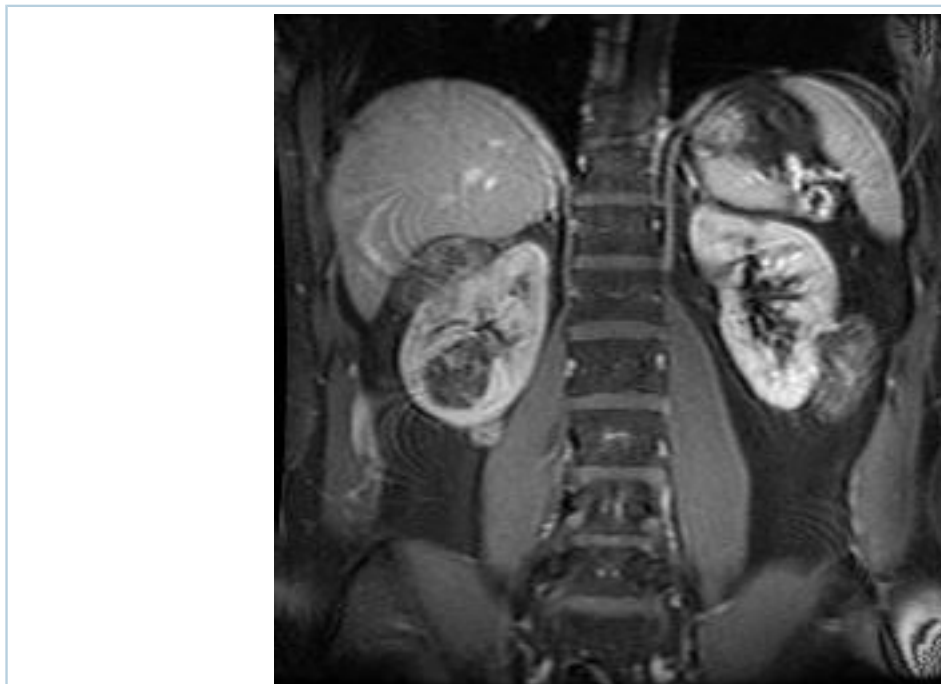
**angiomiolipomas renais (comuns)**

- Um estudo em grande escala revelou que os angiomiolipomas (AML) renais são relatados em quase 50% dos pacientes, e nos pacientes com AML renal presente, 88% apresentavam lesões múltiplas, 84% apresentavam lesões bilaterais, 33% apresentavam lesões maiores que 3 cm, e 21% apresentavam lesões crescentes.[26] Um quarto dos pacientes também apresentava cistos renais.[26]
- Os AMLs aumentam em tamanho e número ao longo da vida, ao passo que os cistos podem regredir. Múltiplos cistos se assemelham à doença renal policística, sendo os cistos constituídos de células epiteliais eosinofílicas hipertróficas. Os AMLs são constituídos de uma mistura benigna de vasos sanguíneos, músculo liso e gordura. Raramente ocorre um AML maligno ou carcinoma de células renais.[26]
- A maioria dos AMLs produz dor e hemorragia na vida adulta, ao passo que os cistos mais provavelmente causam hipertensão e insuficiência renal. Ocorre, como um todo, grave comprometimento renal em <5% dos pacientes.[2] [3] [24]



*Múltiplos angiomiolipomas renais na tomografia computadorizada (TC) axial*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

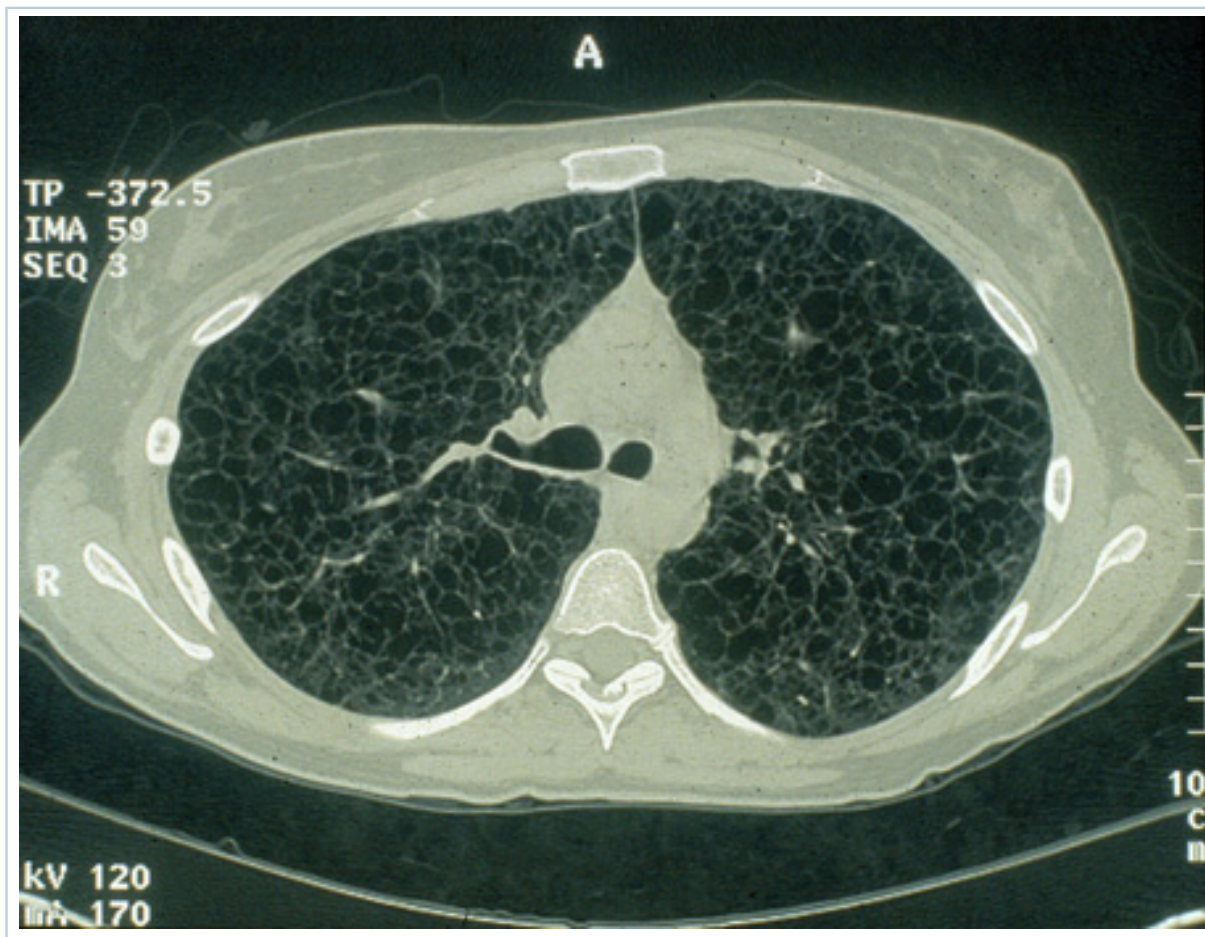


*Múltiplos angiomiolipomas renais na ressonância nuclear magnética (RNM) coronal em T1*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

### **linfangioleiomiomatose pulmonar (comuns)**

- Afeta até 50% das mulheres com CET e parece ser hormonalmente sensível.[27]
- As apresentações sintomáticas podem consistir em pneumotórax ou quilotórax espontâneo.
- A linfangioleiomiomatose (LAM) produz cavitações císticas progressivas no interior dos pulmões, que causam uma diminuição na troca de ar e, por fim, óbito. O tratamento é de suporte até que possa ser realizado um transplante de pulmão.
- Essa lesão pulmonar no CET parece ser causada por metástases de angiomiolipomas renais subjacentes. Também ocorre LAM esporadicamente em mulheres sem CET.[2] [3] [24]



*Lesões císticas na linfangioleiomiomatose (LAM) do pulmão em tomografia computadorizada (TC) axial*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

### **nódulos subependimários calcificados cerebrais (comuns)**

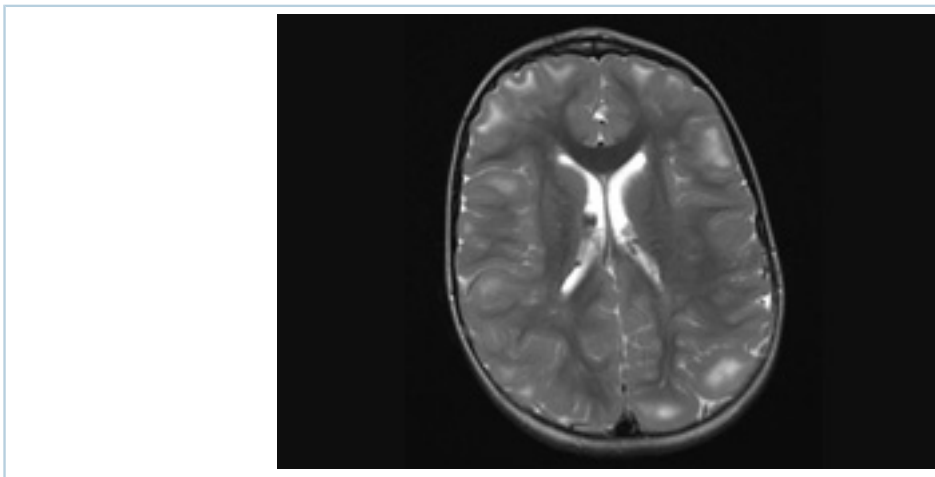
- Nódulos subependimários são identificáveis nas áreas adjacentes à parede ventricular como pequenas protuberâncias para o interior da cavidade do líquido cefalorraquidiano.
- Elas são frequentemente calcificadas na primeira infância, mas essa calcificação pode evoluir mais gradualmente ao longo da infância. A calcificação característica é facilmente identificável com tomografia computadorizada, mas também pode ser identificada com ressonância nuclear magnética.
- Os nódulos são compostos de astrócitos displásicos e de componentes astrocíticos de linhagens mistas.[2] [3] [24]



*Nódulos subependimários calcificados na tomografia computadorizada (TC)*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*





*Nódulos subependimários e túberos corticais em imagem axial de ressonância nuclear magnética (RNM) em T2*

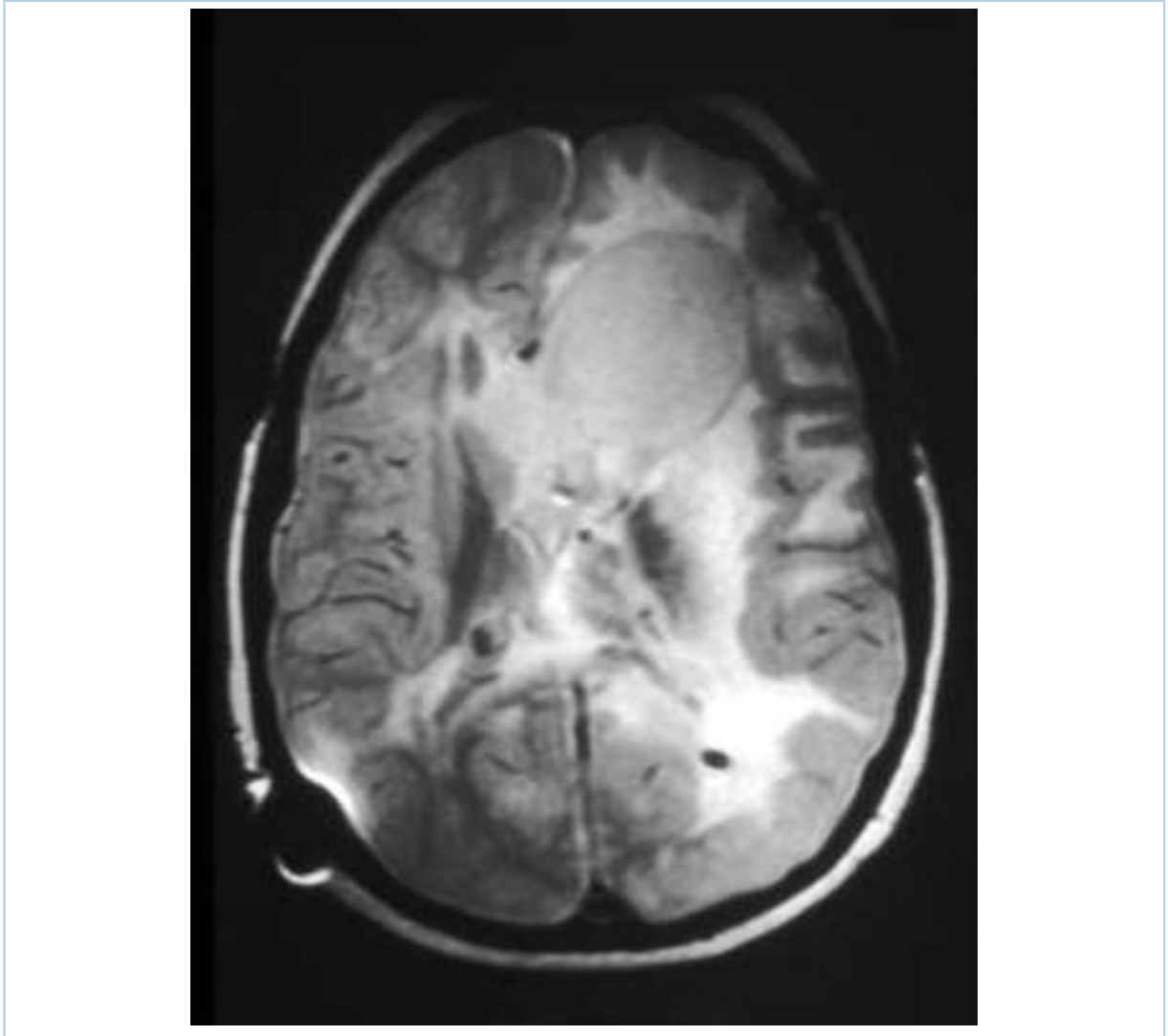
*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

### **múltiplos tubérculos corticais e/ou linhas de migração radial (comuns)**

- Regiões de displasia cortical focal estendendo-se para as áreas justacorticais da substância branca dando a aparência de lesões de massa giral. Elas podem ser identificadas como áreas de baixa densidade na tomografia computadorizada e áreas de alta intensidade nas sequências de ressonância nuclear magnética (RNM) com recuperação da inversão atenuada por fluidos (FLAIR)/T2.
- As linhas de migração são vistas como trilhas lineares de lesões de alta intensidade de sinal em sequências de RNM em T2 que se estendem de forma centripetamente perpendicular às margens ventriculares que representam uma trilha de componentes celulares migrados de forma incompleta ao longo dos remanescentes da glia radial.

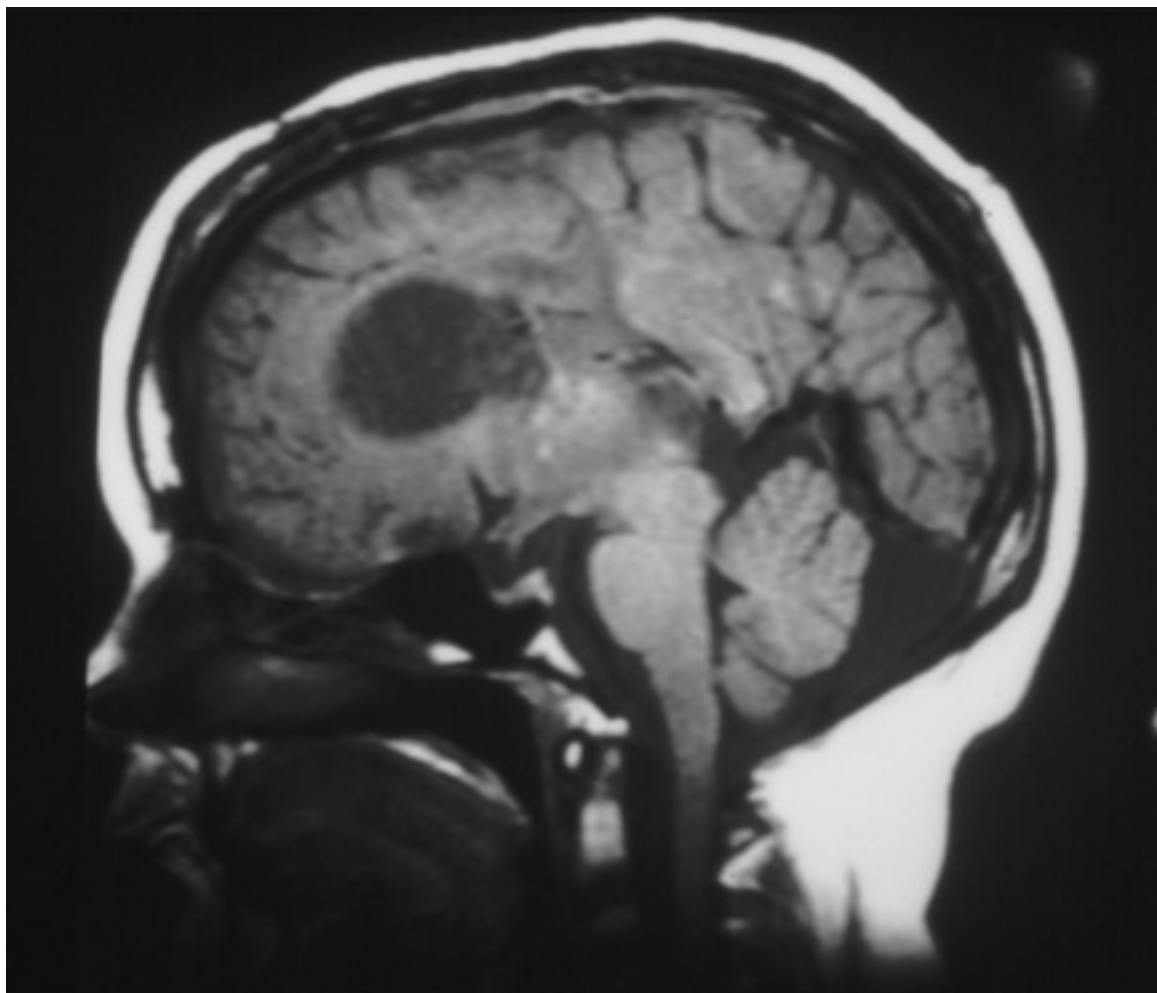
### **astrocitoma de células gigantes (comuns)**

- Nódulos subependimários podem crescer em virtude de proliferação celular, com predileção pela região em torno do forame de Monro. Portanto, em virtude do tamanho e do local, eles são designados como um astrocitoma subependimário de células gigantes (ASCG).
- Eles ocorrem em cerca de 10% a 15% dos pacientes, em geral até os 10 anos de idade.[28]
- O crescimento pode produzir obstrução das vias do líquido cefalorraquidiano e invasão das regiões hipotalâmicas e quiasmáticas subjacentes. Não é possível prever a taxa de crescimento e a necessidade iminente de intervenção neurocirúrgica. São necessários exames de imagem de acompanhamento e critérios clínicos.[2] [3] [24]



*Grande astrocitoma subependimário de células gigantes na ressonância nuclear magnética (A-axial T2)*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Grande astrocitoma subependimário de células gigantes na ressonância nuclear magnética (B-sagital T1)*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

### **angiofibromas faciais (comuns)**

- Esses nódulos hamartomatosos de tecido conjuntivo e vascular se distribuem em um padrão de borboleta. Mais comumente, eles surgem em torno dos 3 a 5 anos de idade, aumentam de tamanho e número ao longo da vida e são identificados em até 88% dos pacientes com CET.[29] Eles também podem ser vistos em cerca de 80% dos pacientes com NEM-1 (neoplasia endócrina múltipla).[30]



*Angiofibromas faciais*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

### **placa(s) cefálica(s) (comuns)**

- Placas cefálicas são manchas hamartomatosas de tecido vascular e conjuntivo com deposição de colágeno.
- Elas se localizam tipicamente na testa ou na linha do couro cabeludo, e estão geralmente presentes no nascimento e aumentam e se calcificam até a idade adulta.



*Placa na testa*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

- Eles são observados em cerca de 10% dos pacientes com CET.[2] [3] [31]

### **fibromas ungueais ou periungueais não traumáticos (comuns)**

- Esses hamartomas de tecido conjuntivo podem ser múltiplos ou isolados.
- Eles são encontrados mais frequentemente nos pododáctilos que nos dedos e mais no sexo feminino que no masculino.
- Eles se desenvolvem geralmente na segunda década de vida.
- Eles são observados em cerca de 20% dos pacientes com CET.[32]
- Podem ser induzidos por trauma em pacientes sem CET.[2] [3] [31]





*Fibroma ungueal*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

### **máculas hipomelanóticas (comuns)**

- Três manchas são observadas em cerca de 90% dos pacientes.[33] As clássicas máculas hipomelanóticas (em formato de folha) assumem o formato piramidal característico, com base redonda e extremidade pontuda. Elas geralmente podem ser observadas a olho nu, mas a visualização pode ser melhorada com o uso de uma lâmpada de Wood.



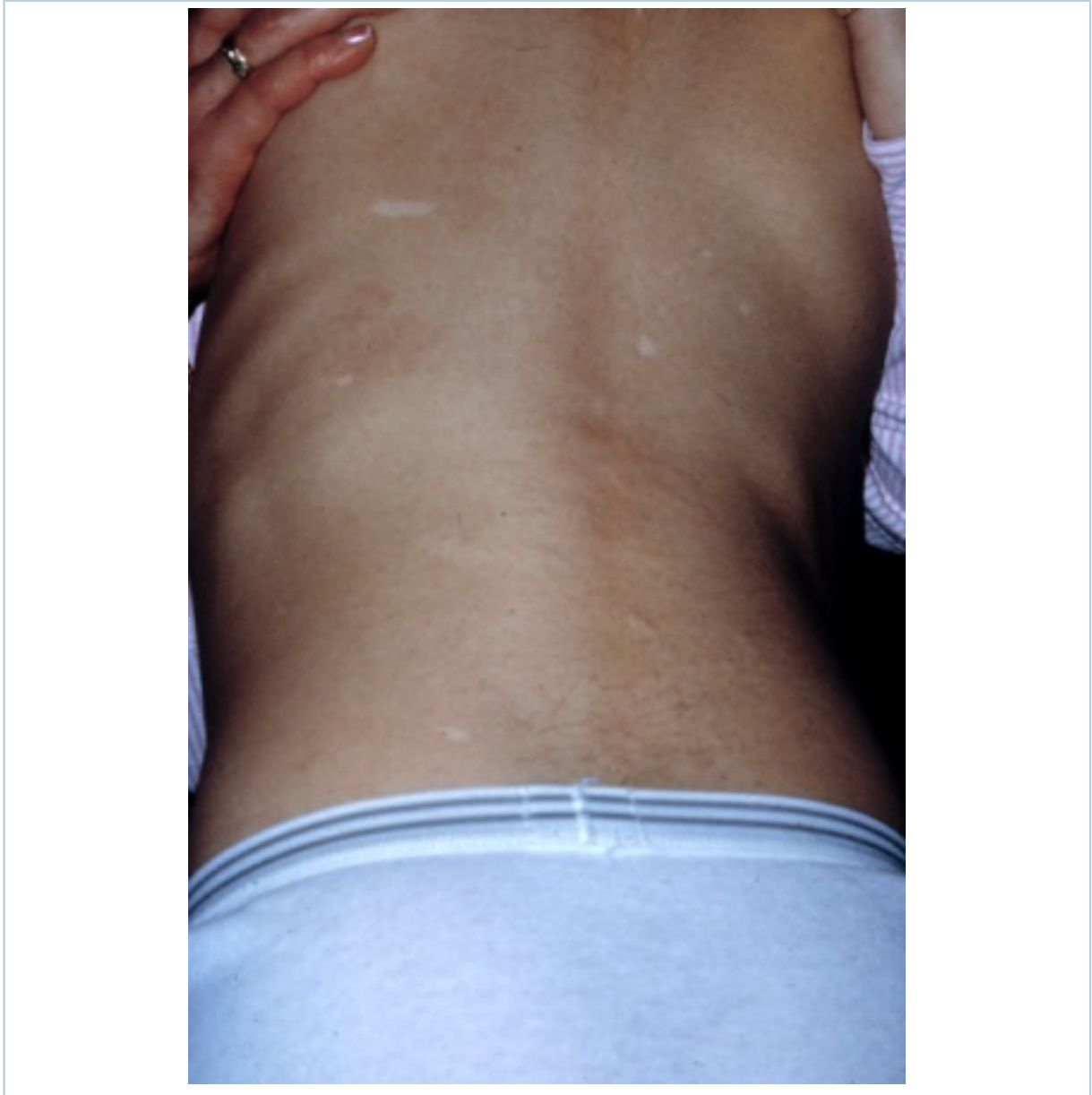
*Máculas hipomelanóticas e marcas de Shagreen*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

- Estudos das áreas cutâneas identificaram função sudomotora anormal, com diminuição do volume de suor e inervação pós-ganglionar simpática anormal.[2] [3] [31]

### **marca(s) de Shagreen (nevo do tecido conjuntivo) (comuns)**

- Localizadas, com mais frequência, no flanco lombossacral, mas também podem ser encontradas em outros locais.



*Máculas hipomelanóticas e marcas de Shagreen*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

- Geralmente são evidentes até os 10 anos de idade e podem ser predominantemente hereditárias sem CET.
- Observadas em cerca de 15% dos pacientes com CET.[2] [3] [31]

**hamartoma(s) nodular(es) retiniano(s) (comuns)**

- Identificados por meio de fundoscopia sob midríase.
- Compostos por fibras astrocíticas gliais ou por uma mancha acrômica, eles geralmente não causam perturbação visual e são evidentes até os 2 anos de idade. Eles podem evoluir de translúcidos a apresentar calcificação.
- As lesões são observadas em cerca de 50% a 65% dos pacientes com CET, sendo bilaterais em 50% dos pacientes.[2] [3] [31]

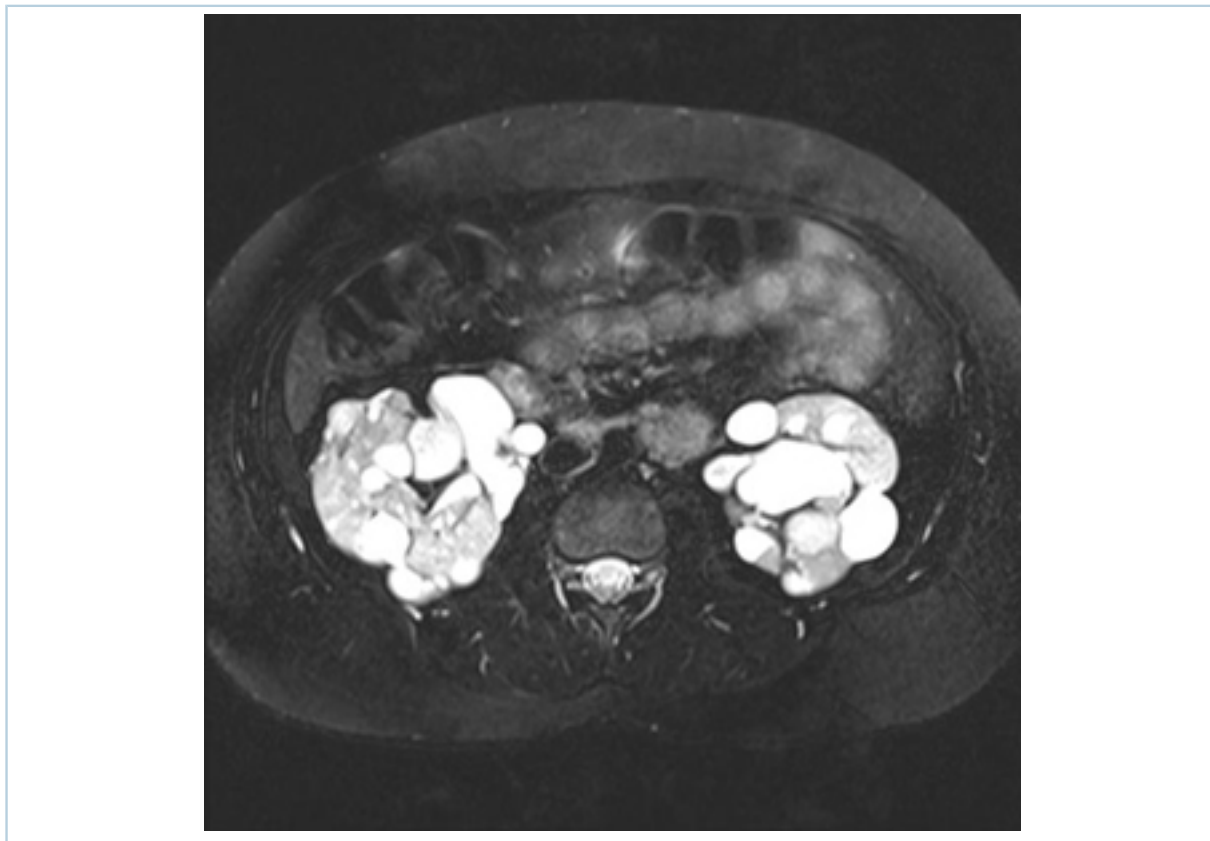


*Hamartoma retiniano*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

**doença renal policística (incomuns)**

- A doença renal policística é infreqüentemente encontrada em pacientes com CET (aproximadamente <5%).[25]



*Rins policísticos*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

A probabilidade é maior para pacientes com TSC2, pois a doença resulta de uma deleção/mutação genética contígua do gene PKD1, que é imediatamente adjacente ao gene TSC2.

- A suspeita surge pela palpação de rins aumentados no neonato e é confirmada por imagens renais.
- As complicações durante o início da vida incluem hipertensão, dor no flanco, insuficiência renal e, menos frequentemente, hematúria.
- Como as pessoas com rins policísticos apresentam um crescimento contínuo dos cistos, o parênquima renal funcional se torna progressivamente mais fino e disfuncional, até a ocorrência de insuficiência renal e uma necessidade de transplante.
- A preservação da função renal, pela minimização do risco de infecções do trato urinário e do aparecimento de nefrolitíase, é fundamental.[2] [3] [24]



## Outros fatores diagnósticos

### numerosas depressões no esmalte dentário e fibromas intraorais (comuns)

- Praticamente todos os pacientes com CET apresentam nódulos nos dentes permanentes.[34] Esses nódulos frequentemente são orifícios relativamente grandes e numerosos ao longo da superfície do esmalte.
- Eles não causam predisposição ao excesso de cáries, mas podem ser úteis no rastreamento de parentes de primeiro grau assintomáticos de pacientes com CET.
- Entretanto, nódulos isolados podem ser observados em pessoas não afetadas, não sendo, portanto, específicos para CET.
- Fibromas intraorais podem ser observados em até 70% dos adultos com CET.[34] Caso sejam grandes, pode ocorrer sangramento local e interrupção do alinhamento dentário normal. Depressões e fibromas intraorais juntos não são comuns em pacientes sem CET.[2]

### autismo (comuns)

- O transtorno do espectro do autismo é observado em cerca de 40% a 50% dos pacientes.[6]
- Em pacientes com CET e transtornos do espectro autista, existe uma prevalência de 75% de comprometimento cognitivo e uma prevalência de 75% a 100% de epilepsia concomitante. Em combinação, esse grupo de problemas clínicos é denominado transtornos neuropsiquiátricos associados ao CET.[2] [3] [7][36]

### comprometimento cognitivo (comuns)

- Estudos sugerem que 55% dos pacientes com CET têm um QI <70 e 3% têm um QI <20.[7] O TDAH é observado em 30% a 50% da população com CET.[2] [3] [6][36] [37]

### problemas comportamentais (comuns)

- Aproximadamente 40% dos pacientes pediátricos apresentam problemas comportamentais significativos.[38] Os problemas comportamentais pertencem ao grupo de manifestações clínicas referido como transtornos neuropsiquiátricos associados ao CET (TAND).[2] [3] [36] [37]

### múltiplos pólipos cólicos hamartomatosos (incomuns)

- Esses pólipos raramente são identificados, mas podem estar presentes em muitos pacientes com CET. A prevalência verdadeira é desconhecida.
- É necessária biópsia para confirmar a histologia hamartomatosa, que deve distinguir esses pólipos de pólipos adenomatosos observados em outras doenças.[35]

## Fatores de risco

### Fortes

#### predisposição genética

- Aproximadamente um terço das pessoas com CET têm herança autossômica dominante, enquanto os dois terços restantes dos casos são devidos a mutações esporádicas.[4]

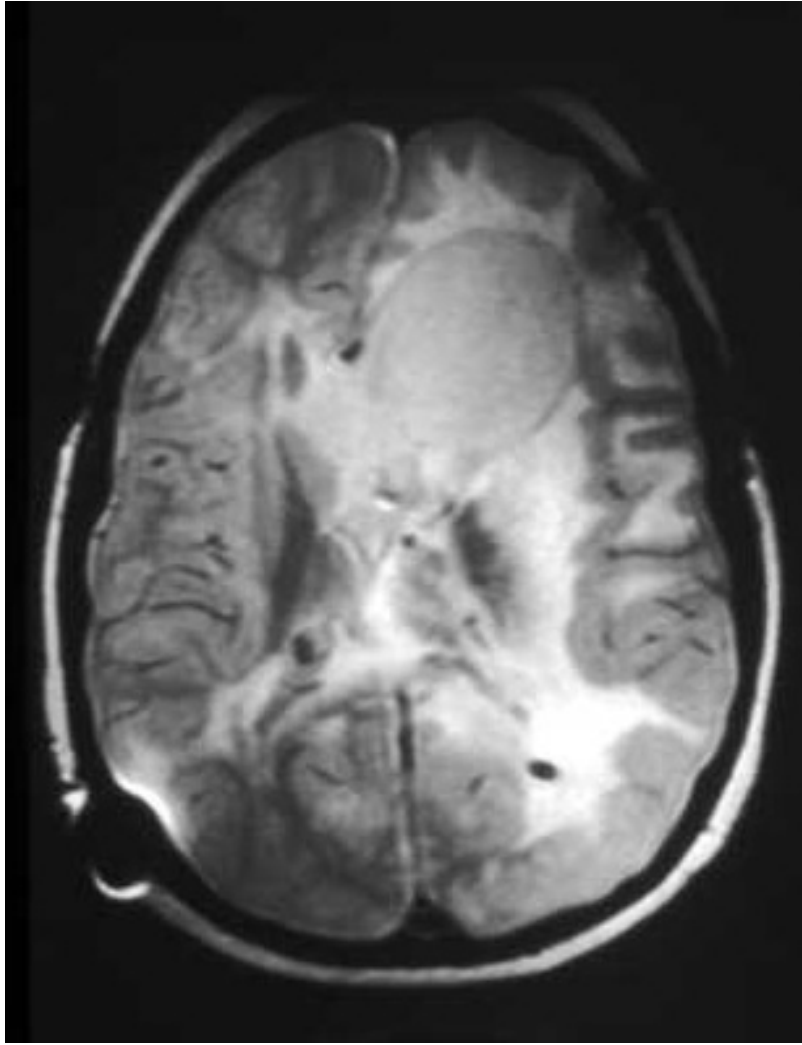
# Investigações

## Outros exames a serem considerados

| Exame                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Resultado                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>teste genético</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usado para estabelecer um diagnóstico se os critérios clínicos não forem claros e para fins de planejamento familiar para pais que têm um filho afetado. A identificação de uma variante patogênica no gene TSC1 ou TSC2 é suficiente para o diagnóstico ou predição de CET independentemente dos achados clínicos.[1] [4]</li> <li>A genotipagem pode ser realizada por exames de sangue ou pela análise de um swab bucal, saliva ou amostras de tecido.</li> <li>Nenhuma mutação patogênica em TSC1 ou TSC2 é detectada por testes genéticos convencionais em 10% a 15% dos pacientes com CET.[1] [4] [12] [13]</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>mutação do gene TSC1 ou TSC2</b>                                                                                                          |
| <b>ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A RNM é capaz de detectar mais anormalidades do que a TC ou a ultrassonografia e é a modalidade de imagem preferencial. Realizado no momento do diagnóstico e a cada 1 a 3 anos até os 25 anos.[1]</li> <li>Os agentes de contraste devem ser evitados para RNM cerebral, a menos que haja uma lesão crescente ou suspeita clínica de astrocitoma subependimário de células gigantes (ASCG).[1]</li> <li>Se a RNM não puder ser realizada ou não estiver disponível, a TC ou a ultrassonografia (em neonatos e bebês com fontanela aberta) podem ser realizadas em seu lugar.[1]</li> <li>Túberos corticais ocorrem em 85% a 95% dos pacientes e são compostos de células gliais e neuronais com células displásicas de linhagem mista (células gigantes). Esses componentes celulares são alinhados em uma lâmina irregular e em orientação colunar anômala com displasia cortical sobrejacente. Eles são múltiplos e são encontrados na junção das substâncias cinzenta-branca como lesões de alta densidade em sequências ponderadas em T2 e de recuperação da inversão atenuada por fluidos (FLAIR) na RNM. Entretanto, as lesões características na RNM em lactentes &lt;3 meses de idade são hiperintensas nas imagens ponderadas em T1 e hipointensas nas imagens ponderadas em T2. Podem ser encontrados túberos no cerebelo e também no cérebro, sem predileção lobar. Um número mais elevado de túberos está correlacionado a maiores comprometimentos cognitivos/comportamentais.[2] [3] [24]</li> <li>Nódulos subependimários são identificáveis nas áreas adjacentes à parede ventricular como pequenas protuberâncias para o interior da cavidade do líquido cefalorraquidiano. Eles são frequentemente calcificados na primeira infância, mas essa calcificação pode evoluir mais gradualmente ao longo da infância. Os nódulos são compostos de astrócitos displásicos e de componentes astrocíticos de linhagens mistas.[2] [3] [24]</li> <li>Os ASCGs ocorrem em cerca de 10% a 15% dos pacientes com CET, em geral até os 10 anos de idade. O crescimento pode produzir obstrução das vias do líquido cefalorraquidiano e invasão das regiões hipotalâmicas e quiasmáticas subjacentes. Não é possível prever a taxa de crescimento e a necessidade iminente de intervenção neurocirúrgica. São necessários exames de imagem de acompanhamento e julgamento clínico.[2] [3] [24]</li> </ul> | <b>nódulos subependimários calcificados, túberos, astrocitoma subependimário de células gigantes, displasia cortical, linhas de migração</b> |

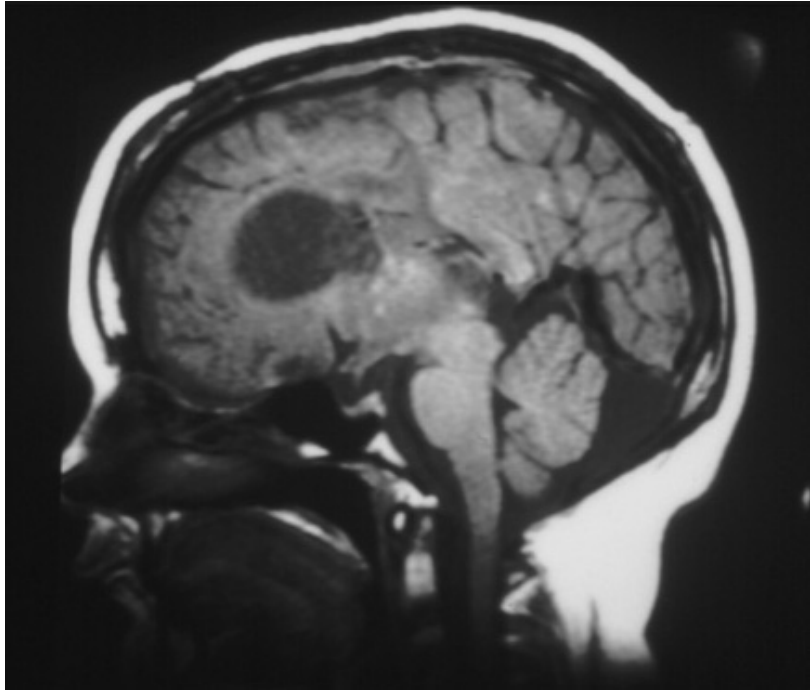
## Exame

## Resultado



*Grande astrocitoma subependimário de células gigantes na ressonância nuclear magnética (A-axial T2)*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

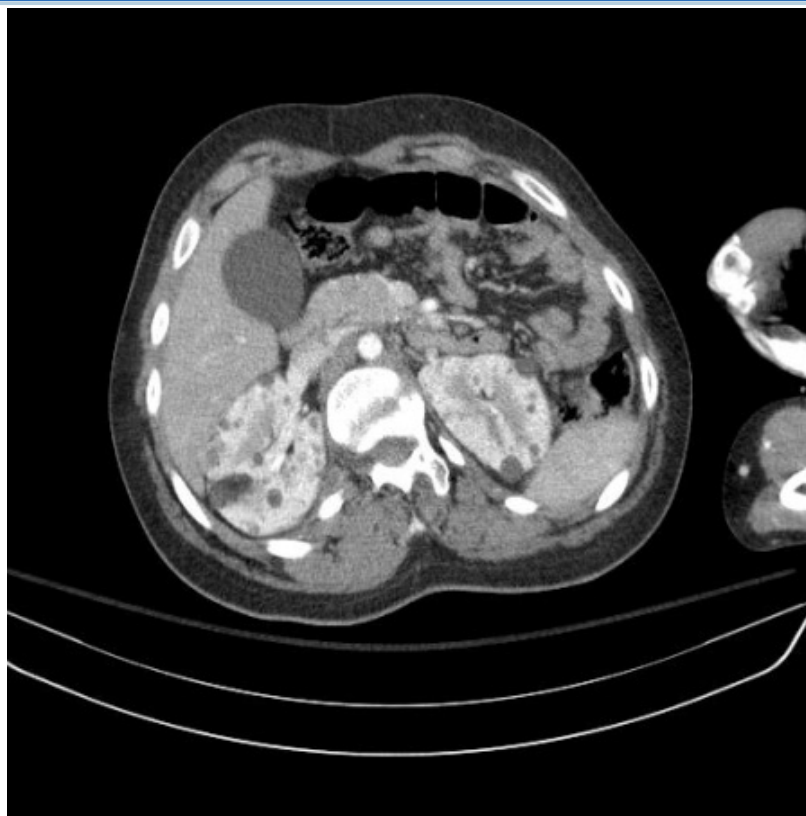
| Exame                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Resultado                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div></div> <p><i>Grande astrocitoma subependimário de células gigantes na ressonância nuclear magnética (B-sagital T1)</i><br/><i>Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                 |
| <p><b>avaliação de neurodesenvolvimento</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A avaliação abrangente dos transtornos neuropsiquiátricos associados ao CET (TAND) deve ser realizada no diagnóstico usando uma ferramenta de rastreamento validada, como a checklist de TAND.[1] [19] [20] [TAND checklist] (<a href="https://tandconsortium.org/checklists">https://tandconsortium.org/checklists</a>)</li><li>O rastreamento para TAND é, então, realizado anualmente com uma avaliação formal mais abrangente durante a primeira infância, pré-escola, pré-ensino médio, adolescência, início da vida adulta e, depois, quando necessário.[1] [13]</li></ul>                       | <p><b>funcionamento cognitivo comprometido, com diminuição do nível de desenvolvimento e quociente de inteligência (QI)</b></p> |
| <p><b>eletroencefalograma (EEG)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>O EEG com as fases de sono e vigília é realizado no momento do diagnóstico para todas as crianças com CET e conforme indicado para acompanhamento e tratamento.[1]</li><li>Um EEG anormal deve ser acompanhado com uma avaliação por EEG com vídeo de 8 a 24 horas, especialmente se características de transtornos neuropsiquiátricos associados ao CET (TAND) estiverem presentes.[1]</li><li>Espasmos infantis estão associados à hipsarritmia (grave desorganização na atividade de base com descargas de espícula de alta amplitude e interrupções de atividade denominadas eletrodecrementos).</li></ul> | <p><b>descargas de espícula, anormalidades associadas a convulsões, padrão de hipsarritmia com espasmos infantis</b></p>        |
| <p><b>eletrocardiograma (ECG)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Realizado na ocasião do diagnóstico, a cada 3 a 5 anos em pacientes assintomáticos, e conforme indicado para acompanhamento.[1]</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p><b>contrações atriais e ventriculares prematuras, arritmia, síndrome de Wolff-Parkinson-White</b></p>                        |

| Exame                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Resultado                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ecocardiografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada no momento do diagnóstico para todas as crianças, especialmente aquelas menores de 3 anos, e para adultos com sintomas cardíacos ou história médica preocupante.</li> <li>Também realizado conforme indicado para acompanhamento de disfunção cardíaca e a cada 1 a 3 anos em pacientes assintomáticos até que seja documentada a regressão dos rabdomiomas cardíacos.[1]</li> <li>Rabdomiomas afetam 50% a 60% dos pacientes com CET. Entre os lactentes com múltiplas lesões, 80% são, por fim, diagnosticados com CET.[39] Essas lesões podem ser identificadas a partir da 22ª semana de gestação. A maioria dos pacientes tem uma média de 3 lesões, de 3 a 25 mm, mas raramente maiores. Elas são identificadas nos ventrículos mais frequentemente que nos átrios, e no septo mais frequentemente que nas paredes.</li> <li>Os sintomas (arritmias, obstrução do fluxo de saída, tromboembolismo) são raros e tipicamente evidentes no período neonatal.</li> <li>Essas lesões geralmente regredem durante a primeira infância sem a necessidade de intervenção.[2] [3] [24]</li> <li>A ecocardiografia fetal pode ser usada para identificar bebês com rabdomiomas identificados por ultrassonografia pré-natal que apresentam alto risco de insuficiência cardíaca após o parto.[1]</li> </ul> | <b>rabdomiomas</b>                                                                                                                                       |
| <b>ressonância nuclear magnética (RNM) abdominal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A RNM detecta mais anormalidades do que a TC ou a ultrassonografia e é a modalidade de imagem preferencial. Realizada na ocasião do diagnóstico e a cada 1 a 3 anos rotineiramente; exames de imagem mais frequentes devem ser realizados conforme indicado para lesões renais crescentes ou sintomáticas.[1]</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>angiomiolipomas renais, cistos renais; pode mostrar aneurisma da aorta ou hamartomas extrarrenais do fígado, pâncreas ou outros órgãos abdominais</b> |

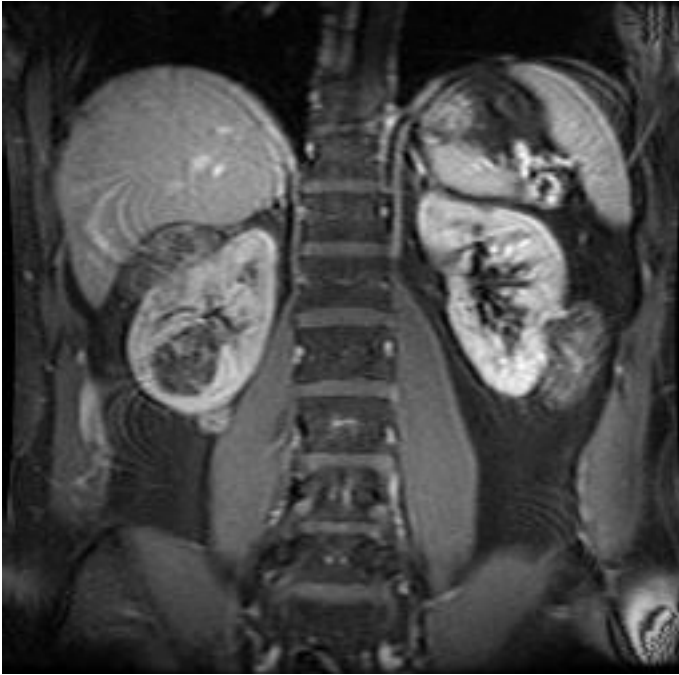


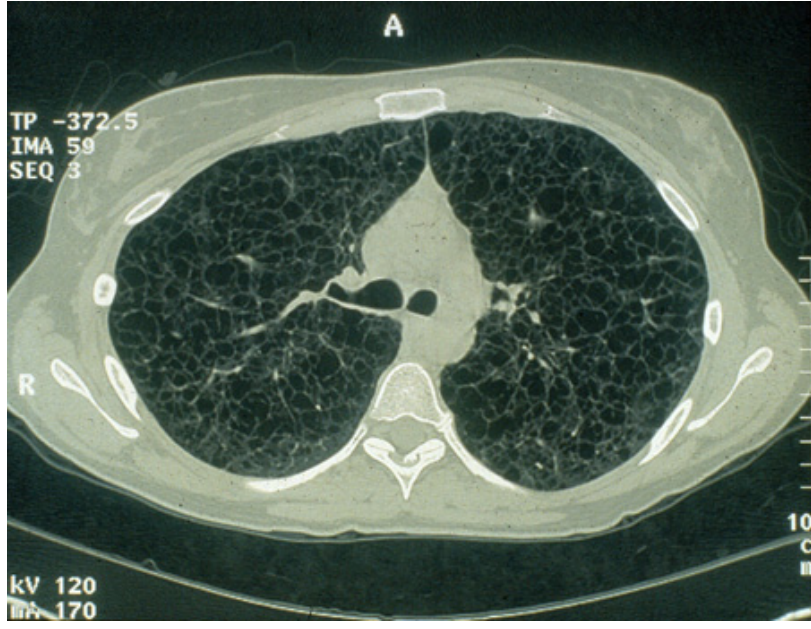
## Exame

## Resultado



*Múltiplos angiomiolipomas renais na tomografia computadorizada (TC) axial  
Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

| Exame                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Resultado                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <div></div> <p><i>Múltiplos angiomiolipomas renais na ressonância nuclear magnética (RNM) coronal em T1</i><br/><i>Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• A TC pode ser usada se a RNM for contraindicada ou não estiver disponível.[1]</li><li>• Um estudo em grande escala revelou que os angiomiolipomas (AML) renais são relatados em quase 50% dos pacientes, e nos pacientes com AML renal presente, 88% apresentavam lesões múltiplas, 84% apresentavam lesões bilaterais, 33% apresentavam lesões maiores que 3 cm, e 21% apresentavam lesões crescentes.[26] Um quarto dos pacientes também apresentava cistos renais.[26]</li><li>• Os AMLs aumentam em tamanho e número ao longo da vida, ao passo que os cistos podem regredir. Múltiplos cistos se assemelham à doença renal policística, sendo os cistos constituídos de células epiteliais eosinofílicas hipertróficas. Os AMLs são constituídos de uma mistura benigna de vasos sanguíneos, músculo liso e gordura. Raramente ocorre um AML maligno ou carcinoma de células renais.[2] [3] [24]</li></ul> |                                                                             |
| <p><b>taxa de filtração glomerular (TFG)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Medida no momento do diagnóstico e, em seguida, pelo menos anualmente. Os exames de sangue determinam a TFG usando as equações de creatinina ou cistatina C para adultos ou crianças.[1]</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><b>insuficiência renal</b></p>                                           |
| <p><b>pressão arterial</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Medida no momento do diagnóstico e, em seguida, pelo menos anualmente.[1]</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p><b>hipertensão secundária</b></p>                                        |
| <p><b>tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Realizada para todas as mulheres com 18 anos ou mais com diagnóstico de CET para rastreamento da presença de linfangioleiomiomatose (LAM). Repita a TC de tórax a cada 5 a 7 anos naqueles com rastreamento negativo que permanecem assintomáticos.[1] [13] Para pacientes com evidência de doença</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p><b>cavitações císticas de LAM no pulmão, pneumotórax, quilotórax</b></p> |

| Exame                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Resultado                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>pulmonar cística consistente com LAM no rastreamento com TC de tórax, os intervalos dos exames de acompanhamento devem ser determinados caso a caso.[1]</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Protocolos de baixa radiação devem ser usados quando possível. Uma vez que os cistos são detectados, o exame de TC de tórax de alta resolução deve ser obtido a cada 2 a 3 anos para determinar a taxa de progressão. Se a taxa de evolução estiver aumentando, o exame pode ser realizado a cada 3 a 6 meses, conforme necessário.</li></ul>  |                                                                                               |
| <p><i>Lesões císticas na linfangioleiomiomatose (LAM) do pulmão em tomografia computadorizada (TC) axial</i><br/><i>Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                               |
| <p><b>testes de função pulmonar e teste de caminhada de 6 minutos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Testes de função pulmonar e teste de caminhada de 6 minutos de linha basal devem ser realizados em pacientes com evidência de doença pulmonar compatível com linfangioleiomiomatose (LAM) na TC de rastreamento.[1]</li><li>• Também realizado com TC de tórax para determinar a taxa de progressão da LAM.</li></ul>                                                                                                                                                                                                  | <p><b>volume pulmonar normal ou diminuído</b></p>                                             |
| <p><b>radiografia esquelética</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Não é realizada rotineiramente para diagnóstico ou tratamento clínico. Pode ser realizada se os sintomas/outros fatores históricos sugerirem lesões ósseas.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p><b>lesões ósseas escleróticas ao longo do terceiro e quarto metatarsos e vértebras</b></p> |
| <p><b>colonoscopia</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Não é realizada rotineiramente para diagnóstico ou tratamento clínico. Pode ser realizada se os sintomas/outros fatores históricos sugerirem pólipos gastrointestinais.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p><b>pólipos hamartomatosos intestinais</b></p>                                              |
| <p><b>biópsia renal</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rotineiramente não realizada para diagnóstico; usado em circunstâncias selecionadas se houver suspeita de malignidade.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p><b>confirmação de suspeita de neoplasia</b></p>                                            |

# Diagnósticos diferenciais

| Condição                                    | Sinais/sintomas de diferenciação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Exames de diferenciação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Heterotopia nodular periventricular (HNP)   | <ul style="list-style-type: none"><li>• O exame cutâneo, oftalmológico e geral são normais.</li><li>• Não existem características cutâneas ou comprometimento de outros órgãos.[40] [41]</li><li>• O padrão de herança é dominante ligada ao cromossomo X ou esporádico.</li></ul>                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Pessoas afetadas se apresentam com convulsões, e exames de neuroimagem revelam nódulos periventriculares consistentes com heterotopia. Esses nódulos não apresentam calcificação.</li><li>• Pode ocorrer disgenesia cerebral adicional distinta do complexo da esclerose tuberosa (CET).</li><li>• Os testes genéticos para os genes FLMN e HEX1 podem indicar mutações consistentes com HNP.[40] [41]</li></ul> |
| Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1) | <ul style="list-style-type: none"><li>• Podem ser observados angiofibromas faciais em cerca de 80% dos pacientes com NEM-1.[30] Outras características clínicas dermatológicas e neurológicas marcantes do CET não são identificadas.</li><li>• Essa é uma doença autossômica dominante com propensão a tumores de ilhotas da paratireoide e do pâncreas, entre outras características.[42]</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• As mutações genéticas no gene NEM-1 residem no cromossomo 11q13.[30]</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Síndrome de Birt-Hogg-Dubé                  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Este é um distúrbio autossômico dominante raro que se faz acompanhar de várias lesões na pele (fibrofoliculoma, tricodiscoma e acrocórdons) do rosto, semelhantes a angiofibromas do complexo da esclerose tuberosa (CET).[43] Entretanto, essas lesões se desenvolvem muito mais tarde que os angiofibromas do CET.</li></ul>                                | <ul style="list-style-type: none"><li>• Mutações no gene FLCN (foliculina).</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Diagnóstico

## Critérios

### Critérios de diagnóstico de complexo da esclerose tuberosa internacionais atualizados<sup>[1]</sup>

#### A. Critérios de diagnóstico genéticos

- A identificação de uma mutação patogênica em TSC1 ou TSC2 no DNA de tecido normal é suficiente para um diagnóstico definitivo de CET, independentemente dos achados clínicos. Uma mutação patogênica é definida como uma mutação que impede claramente a síntese de proteínas e/ou inativa a função das proteínas de TSC1 ou TSC2 (por exemplo, variantes sem sentido ou deslocamento do quadro de leitura, grandes deleções genômicas) ou é uma mutações de sentido incorreto cujo efeito na função da proteína foi estabelecido pela avaliação funcional.
- Outras variantes de TSC1 ou TSC2 cujo efeito sobre a função seja menos claro não satisfazem esses critérios e não são suficientes para determinar um diagnóstico definitivo de CET. Observe que 10% a 15% dos pacientes com CET não têm mutação identificada por testes genéticos convencionais, e a falha em identificar uma variante patogênica não descarta o diagnóstico de CET ou tem qualquer efeito no uso de critérios diagnósticos clínicos para diagnosticar CET.

#### B. Critérios de diagnóstico clínico

Um diagnóstico definitivo de CET requer a presença de 2 características importantes ou 1 característica importante e 2 ou mais características menores.

Um possível diagnóstico de CET requer 1 característica importante ou 2 ou mais características menores.

- Características primárias:
  - Máculas hipomelanóticas ( $\geq 3$ , com diâmetro de 5 mm, pelo menos)
  - Angiofibromas ( $\geq 3$ ) ou placa cefálica fibrosa
  - Fibromas ungueais ( $\geq 2$ )
  - Marcas de Shagreen
  - Múltiplos hamartomas retinianos
  - Múltiplos tubérculos corticais e/ou linhas de migração radial
  - Nódulo subependimário ( $\geq 2$ )
  - Astrocitoma subependimário de células gigantes
  - Rabdomioma cardíaco
  - Linfangioleiomiomatose (LAM)\*
  - Angiomolipomas ( $\geq 2$ ).
- Características secundárias:
  - Lesões cutâneas "em confete"
  - Depressões no esmalte dentário ( $\geq 3$ )
  - Fibromas intraorais ( $\geq 2$ )
  - Mancha acrômica retiniana
  - Múltiplos cistos renais
  - Hamartomas não renais
  - Lesões ósseas escleróticas.



\* Uma combinação das 2 características clínicas importantes de LAM e angiomiolipomas sem outras características não atende aos critérios para um diagnóstico definitivo.

## Rastreamento

Os pais de uma criança com complexo da esclerose tuberosa (CET) devem ser avaliados com relação à doença. Irmãos assintomáticos devem ser avaliados se os pais não estiverem disponíveis ou se houver a possibilidade de um dos pais ter CET.[1]

A ultrassonografia pré-natal em 18 a 20 semanas pode identificar anomalias estruturais importantes em cerca de 60% dos pacientes avaliados, incluindo rabdomiomas cardíacos fetais, doença renal policística ou lesões do sistema nervoso central.[44] Quando uma anomalia estrutural do feto é identificada, sugere-se o encaminhamento a uma unidade terciária de ultrassonografia. Pode ser indicada avaliação adicional do feto e dos pais para ajudar a identificar CET subjacente.[45]

## Abordagem

Não existe cura para o complexo da esclerose tuberosa (CET). O tratamento tem como objetivo identificar precocemente lesões potencialmente progressivas, minimizar as complicações e aliviar os sintomas.

### Inibidores de mTOR: everolimo e sirolimo

Everolimo e sirolimo atuam como reguladores negativos na sinalização celular através da via mTOR (alvo mecânico da rapamicina).<sup>[46]</sup> Esses compostos podem efetivamente repor o funcionamento deficiente do complexo tuberina-hamartina e reverter a proliferação celular desregulada, a migração deficiente e os defeitos de sinalização intracelular existentes.

O everolimo é aprovado nos Estados Unidos e na Europa para adultos com angiomiolipoma renal e CET que não necessitem de cirurgia imediata; para adultos e crianças (mais de 1 ano nos EUA) que têm astrocitoma subependimário de células gigantes (ASCG) com CET e necessitam de intervenção terapêutica, mas que não são candidatos à ressecção cirúrgica curativa; e para o tratamento de adultos e crianças com 2 anos ou mais com crises de início focal associadas a CET. O sirolimo oral é aprovado nos EUA e na Europa para o tratamento de linfangioleiomiomatose e pode ser usado off-label para tratar algumas outras características do CET. O sirolimo tópico foi aprovado nos EUA e na Europa para o tratamento de angiofibroma facial em pacientes com CET com 6 anos ou mais.

As decisões sobre o uso de um inibidor de mTOR para tratar uma manifestação específica de CET (por exemplo, ASCG) devem levar em consideração o benefício potencial para também tratar quaisquer manifestações coexistentes.<sup>[1]</sup>

### Neurológica

#### Convulsões

A epilepsia é o sintoma manifesto mais comum de CET e ocorre em 90% dos pacientes ao longo da vida.<sup>[21]</sup> Todos os tipos de convulsão podem se desenvolver, com exceção da pura epilepsia tipo ausência. Na maioria das vezes ela se manifesta na infância, e o sintoma manifesto pode ser espasmos infantis em um terço dos pacientes.<sup>[2] [3] [22]</sup> As opções de tratamento para as convulsões incluem anticonvulsivantes, canabidiol e everolimo.

Os espasmos infantis são a complicação epilética mais potencialmente devastadora do CET e são um fator de risco para deficiências neurocognitivas e deficiência intelectual; o reconhecimento e o tratamento precoces da epilepsia estão associados a melhores desfechos neurológicos em longo prazo.<sup>[1] [22]</sup> [\[Infantile Spasms Action Network: what does IS look like?\] \(https://infantilespasms.org/families/what-can-is-look-like\)](https://infantilespasms.org/families/what-can-is-look-like) O eletroencefalograma (EEG) deve ser realizado para todas as crianças com CET a cada 6 semanas até a idade de 12 meses, e então a cada 3 meses até a idade de 24 meses.

O anticonvulsivante vigabatrina é particularmente eficaz no tratamento de espasmos infantis associados ao CET, sendo recomendado como terapia de primeira linha.<sup>[1] [13] [47] [48]</sup> Uma metanálise da eficácia da vigabatrina relatou uma taxa de cessação de 95% em crianças com CET.<sup>[49]</sup> A duração do tratamento é indefinida, mas tem sido sugerida como sendo entre 6 e 12 meses. Os efeitos adversos da vigabatrina incluem potencial toxicidade retiniana associada à perda permanente da visão periférica, que pode estar correlacionada com a dose cumulativa total. A vigabatrina só deve ser usada quando os benefícios potenciais superarem o risco potencial de perda de visão; deve ser feito o monitoramento adequado.<sup>[1] [50]</sup>

Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), ACTH sintético ou prednisolona podem ser adicionados como terapia de segunda linha se os espasmos infantis não diminuírem em 2 semanas.[1] ACTH, corticosteroides, topiramato, lamotrigina, valproato e levetiracetam podem ser usados como alternativas à vigabatrina, mas são menos eficazes.[51]

Foi relatado que o canabidiol oral adjuvante reduz as convulsões em pacientes com CET com história de espasmos infantis.[52] [53] O uso de canabidiol oral é off-label para crianças menores de 1 ano nos EUA e menores de 2 anos na Europa.

Consulte Espasmo infantil para obter mais informações.

A escolha do tratamento anticonvulsivante para convulsões que não sejam espasmos infantis deve ser baseada no(s) tipo(s) específico(s) de convulsão, na(s) síndrome(s) epiléptica(s) presente(s), na idade do paciente e nos perfis de efeitos adversos do medicamento.[1] [47] Foi observado em ensaios clínicos randomizados e controlados que o inibidor de mTOR, everolimo e canabidiol, são eficazes e bem tolerados para o tratamento de convulsões em pacientes com CET.[1] [13] [46] [53]

Consulte Convulsões focais, Convulsões generalizadas em adultos e Convulsões generalizadas em crianças para obter mais informações.

A solução oral de canabidiol foi aprovada nos EUA para o tratamento de convulsões associadas ao CET em pacientes com 1 ano ou mais e aprovado na Europa para uso como terapia adjuvante para convulsões associadas ao CET em pacientes com 2 anos ou mais. Em um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego, o canabidiol adjuvante reduziu significativamente as convulsões associadas ao CET em comparação com o placebo. As doses usadas em ensaios clínicos foram igualmente eficazes; doses mais baixas foram associadas a menos efeitos adversos.[54]

O everolimo é aprovado nos EUA e na Europa como tratamento adjuvante para pacientes com 2 anos ou mais com convulsões refratárias de início focal, com ou sem generalização secundária, associadas ao CET. Ele reduz a frequência das convulsões em pelo menos 25%.[46]

Uma dieta cetogênica (que é rica em gordura e pobre em carboidratos) ou tratamento com baixo índice glicêmico pode ser uma terapia não farmacológica eficaz para pacientes com CET com epilepsia intratável, incluindo espasmos infantis refratários à vigabatrina e terapias hormonais.[1] [55]

Além disso, os pacientes podem se beneficiar da avaliação precoce e da realização de intervenções cirúrgicas ou de neuroestimulação para epilepsia.[56] As opções incluem ressecção cortical focal e multifocal, calosotomia e estimulação do nervo vago (ENV).[22] [51] [57] Uma revisão sistemática e uma metanálise do tratamento cirúrgico de CET na previsão da ausência de convulsões resumiram os desfechos de 229 pacientes de 13 estudos e encontraram uma taxa conjunta de ausência de convulsões de 59%. Os melhores desfechos foram alcançados em pacientes cujas convulsões começaram depois de 1 ano de idade, nos que tiveram focalidade unilateral no eletroencefalograma (EEG) ictal ou interictal e nos que foram submetidos à lobectomia.[58]

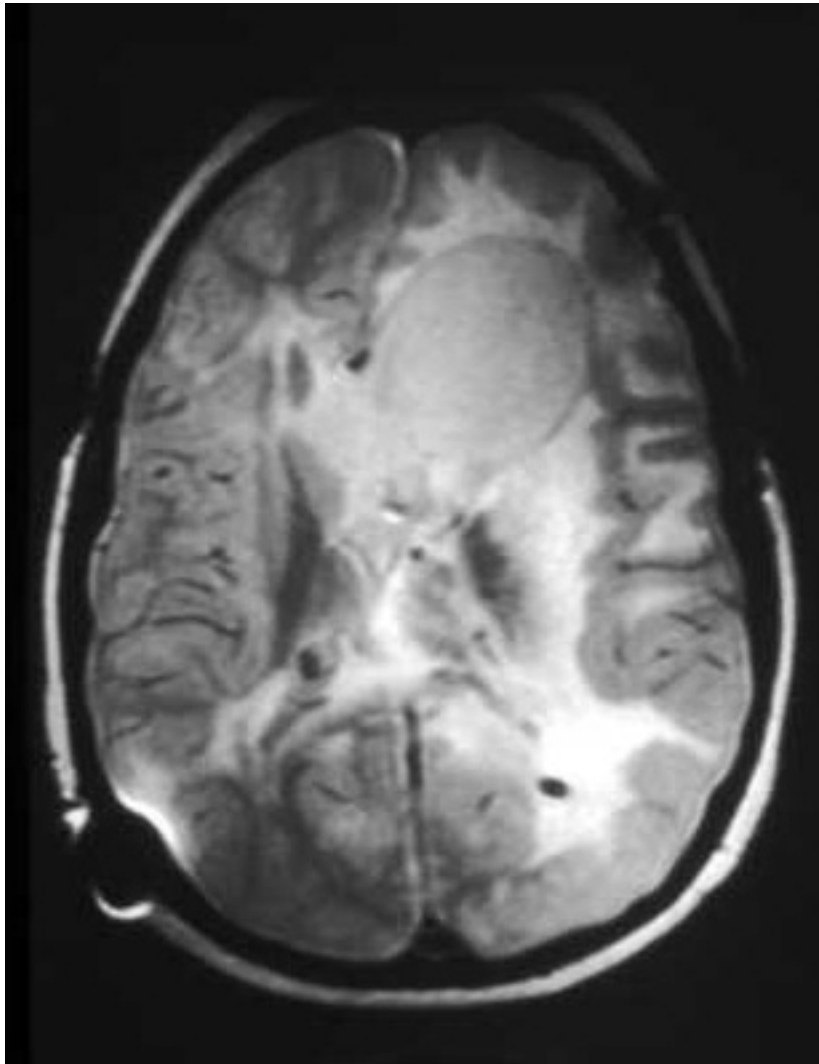
Astrocitoma subependimário de células gigantes

Lesões de astrocitomas subependimários de células gigantes (ASCGs) podem ser identificadas em crianças pré-púberes. Essas lesões têm uma tendência a crescer, mas isso não ocorre invariavelmente. O desafio clínico é identificar quando essas lesões devem ser ressecadas cirurgicamente antes que se tornem sintomáticas. A neuroimagem periódica para acompanhar a taxa de crescimento sequencial e

o tamanho, em intervalos de 1 a 3 anos, dependendo dos sintomas e achados clínico-radiográficos, é recomendada até os 25 anos de idade.[1] [13] Caso não sejam tratadas, algumas lesões podem crescer para o interior do sistema ventricular ou dos lobos frontais adjacentes e do quiasma óptico.

Se for necessário tratamento, a ressecção neurocirúrgica é indicada, se possível, para ASCG sintomático. Quando as lesões estão confinadas no interior dos ventrículos e são menores que 2 a 3 cm, a extirpação total provavelmente ocorre sem dificuldades. A terapia medicamentosa com sirolimo ou everolimo pode ser usada para induzir a remissão do tumor ou a redução do tamanho antes da ressecção.[1] [46][59] Lesões maiores ou as que se estenderem para o parênquima circundante e adjacente acarretarão, com maior frequência, um tumor residual e a necessidade de vigilância contínua. As lesões muito grandes podem necessitar da derivação do líquido cefalorraquidiano, pois elas são muito vascularizadas e existe a possibilidade de sangramento intracraniano durante a cirurgia.[1]

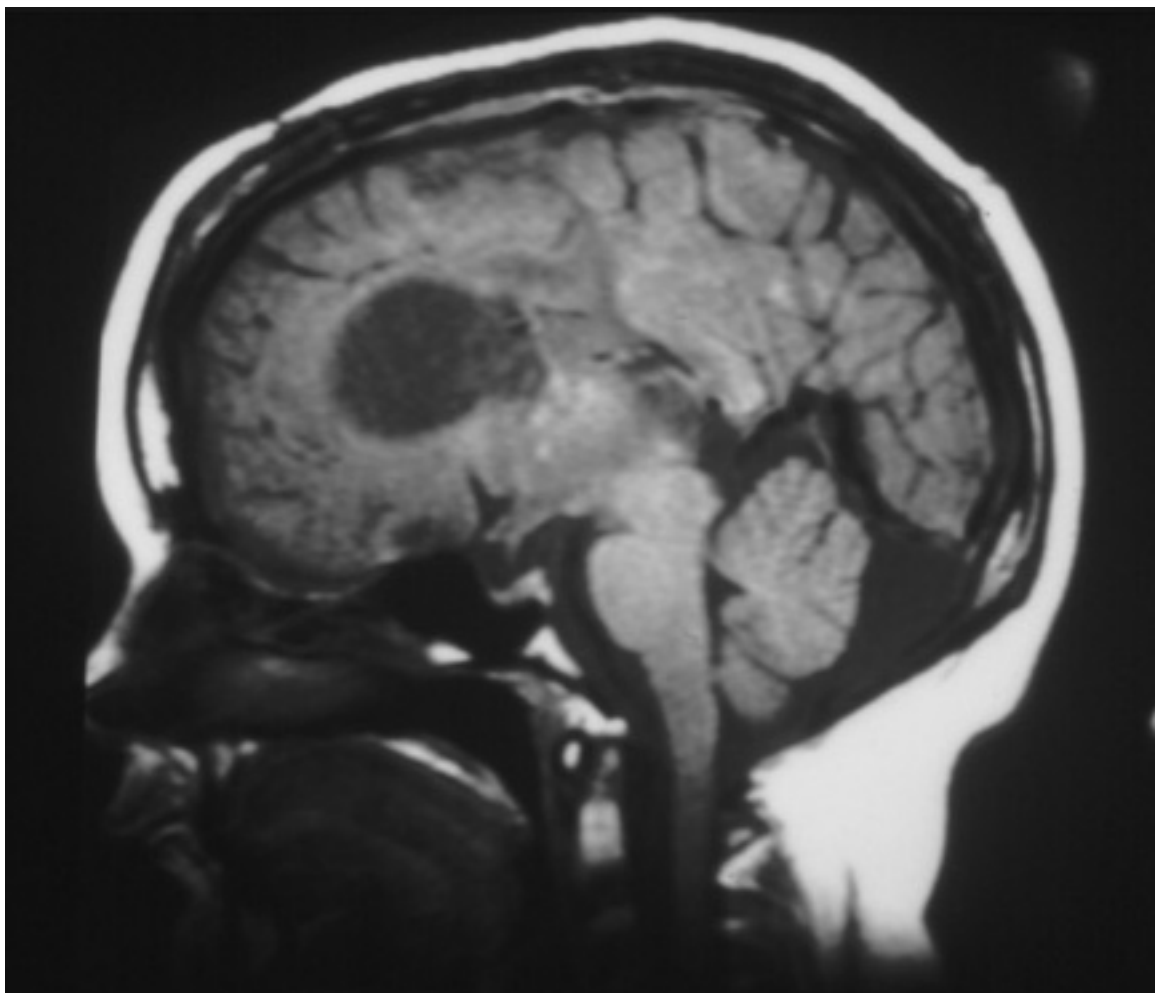
As diretrizes dão suporte ao uso de inibidores de mTOR como uma alternativa à cirurgia para o tratamento de ASCG grande ou em crescimento assintomático, para pacientes com sintomas leves a moderados ou para pacientes com ASCG sintomático grande para os quais a cirurgia não é adequada ou que preferem tratamento clínico.[1] [13] [46][59] [60] Foram relatadas respostas sustentadas e clinicamente significativas ( $\geq 50\%$  de redução no volume do ASCG em relação ao basal) ao everolimo.[46] O sirolimo é uma alternativa razoável ao everolimo para o tratamento do ASCG, embora ele não esteja aprovado para esta indicação.



*Grande astrocitoma subependimário de células gigantes na ressonância nuclear magnética (A-axial T2)*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*





*Grande astrocitoma subependimário de células gigantes na ressonância nuclear magnética (B-sagital T1)*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

## Lesões cutâneas

Exames de pele anuais são recomendados para crianças com CET.[1] [13]

Angiofibromas e placas de colágeno

Angiofibromas faciais e placas de colágeno geralmente aumentam em tamanho e número ao longo do tempo, e essas mudanças podem ser rápidas.

O sirolimo tópico é efetivo no tratamento de angiofibromas faciais e de outras lesões cutâneas em pacientes com CET.[1] [13] [46] As lesões de pele menores e mais planas parecem responder melhor ao sirolimo tópico do que as lesões volumosas. É provável que a terapia em longo prazo seja necessária para manter o benefício. O sirolimo tópico é bem tolerado, sem absorção sistêmica mensurável e com efeitos adversos geralmente leves.[1] [46]

O everolimo oral também apresenta efeitos benéficos nas lesões cutâneas, mas o risco de efeitos adversos é maior do que com o uso do sirolimo tópico. Muitos pacientes apresentam melhora nas lesões cutâneas enquanto tomam um inibidor sistêmico de mTOR para outras manifestações de CET.[1] [46]

A laserterapia também é uma opção eficaz para o tratamento de angiofibromas, especialmente se houver necessidade de intervenção precoce, ou para lesões que se projetam ou não melhoram com o

tratamento tópico.[1] O tratamento pode precisar ser repetido ao longo do tempo para manter o controle de novos crescimentos. A ressecção cirúrgica e a dermoabrasão são outras opções para lesões maiores (>2 mm).[1]



*Angiofibromas faciais*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

#### Fibromas ungueais

Os fibromas ungueais frequentemente se tornam evidentes à medida que a criança entra no início da puberdade e são observados em 50% dos adolescentes e 75% dos adultos. Eles são ligeiramente mais comuns nos pododáctilos, mas também são encontrados nos dedos das mãos. Geralmente eles são inicialmente macios, mas se transformam em lesões duras ao longo do tempo. Eles podem estar abaixo, adjacentes ou na base da unha. Se um corte simples for insatisfatório, o tratamento primário será a ressecção cirúrgica. Um pequeno número de pacientes apresentou melhora quando tratados com sirolimo oral ou tópico.[61] [62] Fibromas moles também podem ser encontrados nas gengivas, mas raramente interferem na dentição.[2]



*Fibroma ungueal*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

#### Máculas hipomelanóticas e marcas de Shagreen

Máculas hipomelanóticas e marcas de Shagreen geralmente não evoluem ou causam sintomas; portanto, nenhuma dessas lesões cutâneas necessita de qualquer intervenção específica. Máculas hipomelanóticas podem ser evidentes no nascimento ou podem se tornar aparentes nos primeiros 1 a 2 anos de vida.<sup>[2]</sup>



*Máculas hipomelanóticas e marcas de Shagreen*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

## Renal

As manifestações renais do CET incluem angiomiolipomas (AMLs) ou múltiplos cistos semelhantes à doença renal policística. Cistos renais simples não necessitam de intervenção. Raramente ocorre AML maligno ou carcinoma de células renais. A maioria dos AMLs produz dor e hemorragia na vida adulta, ao passo que os cistos apresentam maior probabilidade de causar hipertensão (tratável com medicamentos anti-hipertensivos) e insuficiência renal. Ocorre, como um todo, grave comprometimento renal em <5% dos pacientes.[2] [3] [24]

A ressonância nuclear magnética (RNM) do abdome deve ser realizada a cada 1 a 3 anos para vigilância, e a função renal e a hipertensão devem ser avaliadas pelo menos anualmente.[1] [13]

Para um paciente com AML com hemorragia aguda, a terapia de primeira linha é a embolização seguida de corticosteroides.[1] [13]

### Manejo do AML assintomático

Quando um AML em crescimento assintomático se torna maior que 3 cm de diâmetro, o tratamento com um inibidor de mTOR é recomendado como terapia de primeira linha.[1] [13] [46][60] Em um ensaio controlado e duplo-cego de AMLs >3 cm no diâmetro mais longo, a taxa de resposta ao everolimo foi de 42%, em comparação com 0% no grupo de placebo, ao longo de 8 meses (com resposta definida como pelo menos uma redução de 50% no volume total do AML).[46] [63] O tratamento com everolimo continuou efetivo e seguro ao longo de aproximadamente 4 anos, com uma proporção de pacientes com reduções de AML de  $\geq 30\%$  e  $\geq 50\%$ , aumentando ao longo do tempo.[64] O sirolimo também demonstrou alguma eficácia no tratamento de AMLs e é uma alternativa razoável, embora não seja aprovado para essa indicação.[65]

A embolização seletiva ou a ressecção com preservação do rim são tratamentos de segunda linha recomendados para AMLs assintomáticos.[1] A embolização eletiva e seletiva da artéria que supre uma lesão de 6 a 8 cm pode resultar em infarto e involução da lesão. Lesões maiores podem ser tratadas de forma semelhante ou com ressecção seletiva com preservação do rim, se necessário. A ressecção parcial com preservação do rim pode ser realizada se a embolização não for bem-sucedida após tentativas repetidas ou se ocorrerem sintomas de hemorragia, dor no flanco ou insuficiência renal.[2]

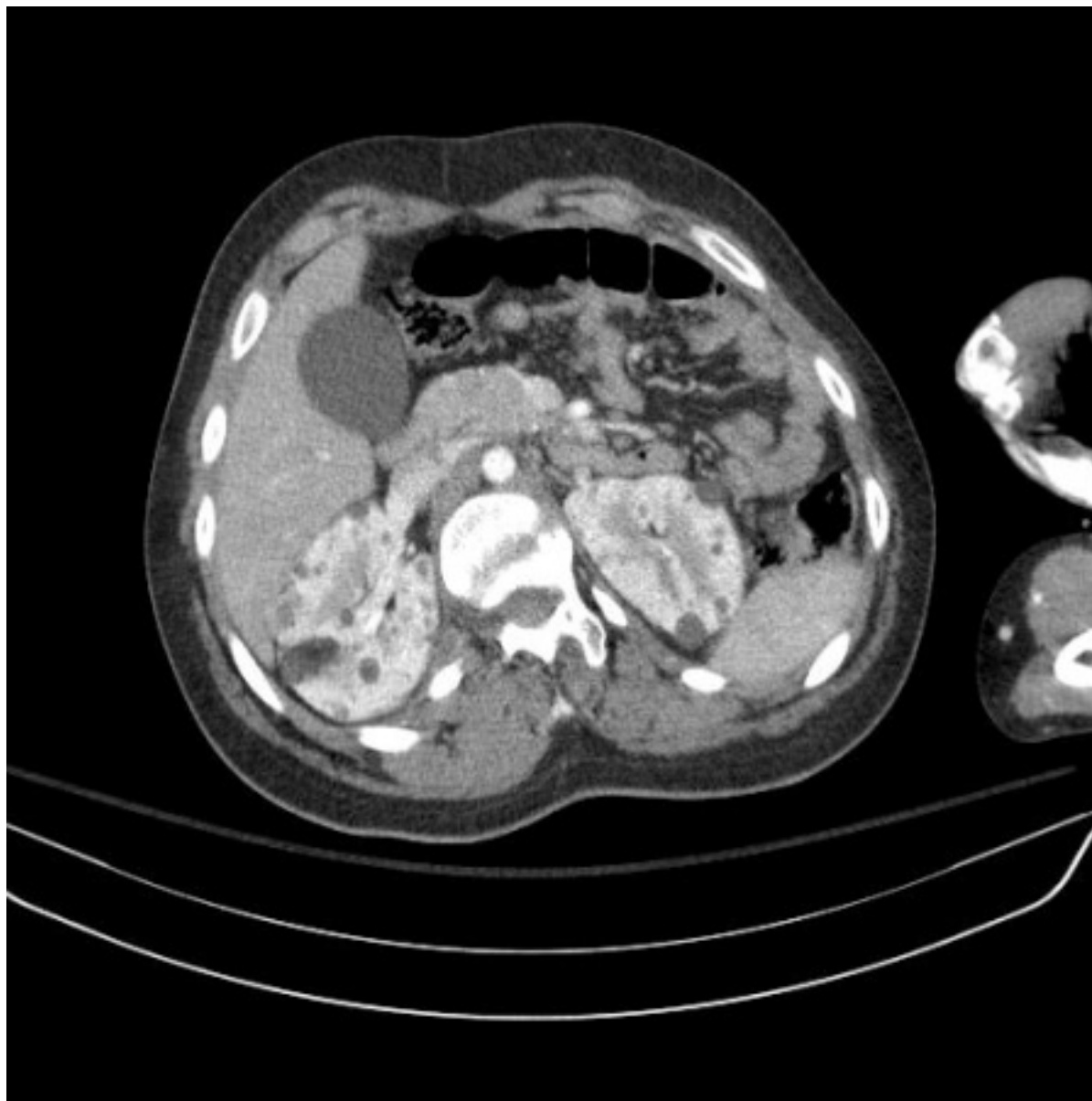
Se houver suspeita de carcinoma subjacente, pode ser necessária a ressecção com preservação do rim ou a nefrectomia total; o objetivo é realizar uma ressecção o mais limitada possível.

### Manejo da hipertensão secundária e deterioração da função renal

O tratamento da hipertensão secundária a complicações renais com um inibidor do sistema renina-aldosterona-angiotensina deve ser orientado por um especialista.[1]

A diálise será necessária se a deterioração da função renal secundária a AML(s) ou doença renal policística for documentada. O transplante renal será, em última análise, necessário para restaurar a função renal após o desenvolvimento da insuficiência renal.

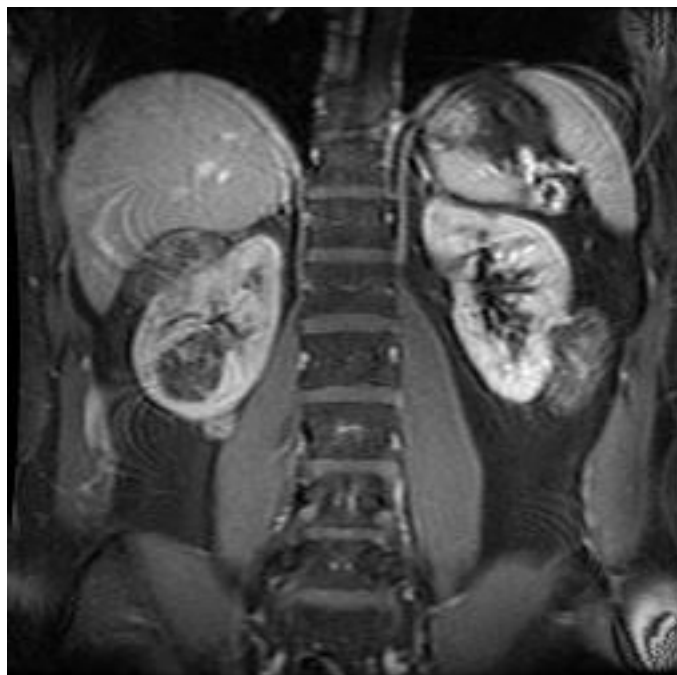




*Múltiplos angiomiolipomas renais na tomografia computadorizada (TC) axial*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*





*Múltiplos angiomiolipomas renais na ressonância nuclear magnética (RNM) coronal em T1*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

## Cardiovascular

Rabdomiomas cardíacos se desenvolvem intrauterinamente, potencialmente causando arritmias devido a seu tamanho ou interrupção das vias de condução normais. Pode ocorrer hidropisia fetal. Na maioria das vezes, essas lesões regredem no período pós-natal; a ecocardiografia deve ser realizada a cada 1 a 3 anos para pacientes assintomáticos com rabdomiomas cardíacos, e mais frequentemente para pacientes sintomáticos, até que a regressão seja documentada.[1] A persistência pode raramente continuar a produzir arritmias pré-excitação ou obstrução do fluxo se grandes lesões globulares se projetam nas vias de saída ventriculares.[2] Caso isso ocorra, pode ser utilizada terapia com antiarrítmicos. Entretanto, mesmo grandes lesões tipicamente são assintomáticas e não precisam de intervenção. Existem alguns relatos de casos de rabdomiomas cardíacos maciços tratados com everolimo durante vários meses com boa resposta.[66]

Aneurismas intracranianos são muito incomuns, mas, estando presentes, podem ter a aparência de protrusões alongadas ou segmentares provenientes de vasos intracranianos. Sinais de vazios de fluxo na angiografia por ressonância magnética (ARM) podem aparecer como aumentos ou intensidade de sinal heterogênea, caso haja um coágulo mural. O tratamento para essas lesões pode ser feito através de meios radiológicos intervencionistas, como procedimentos de embolização intra-arteriais ou por intervenção neurocirúrgica por craniotomia e procedimentos para clipagem de aneurisma cerebral.



*Rabdomioma cardíaco na ressonância nuclear magnética (RNM) sagital em T1*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

## Pulmonar

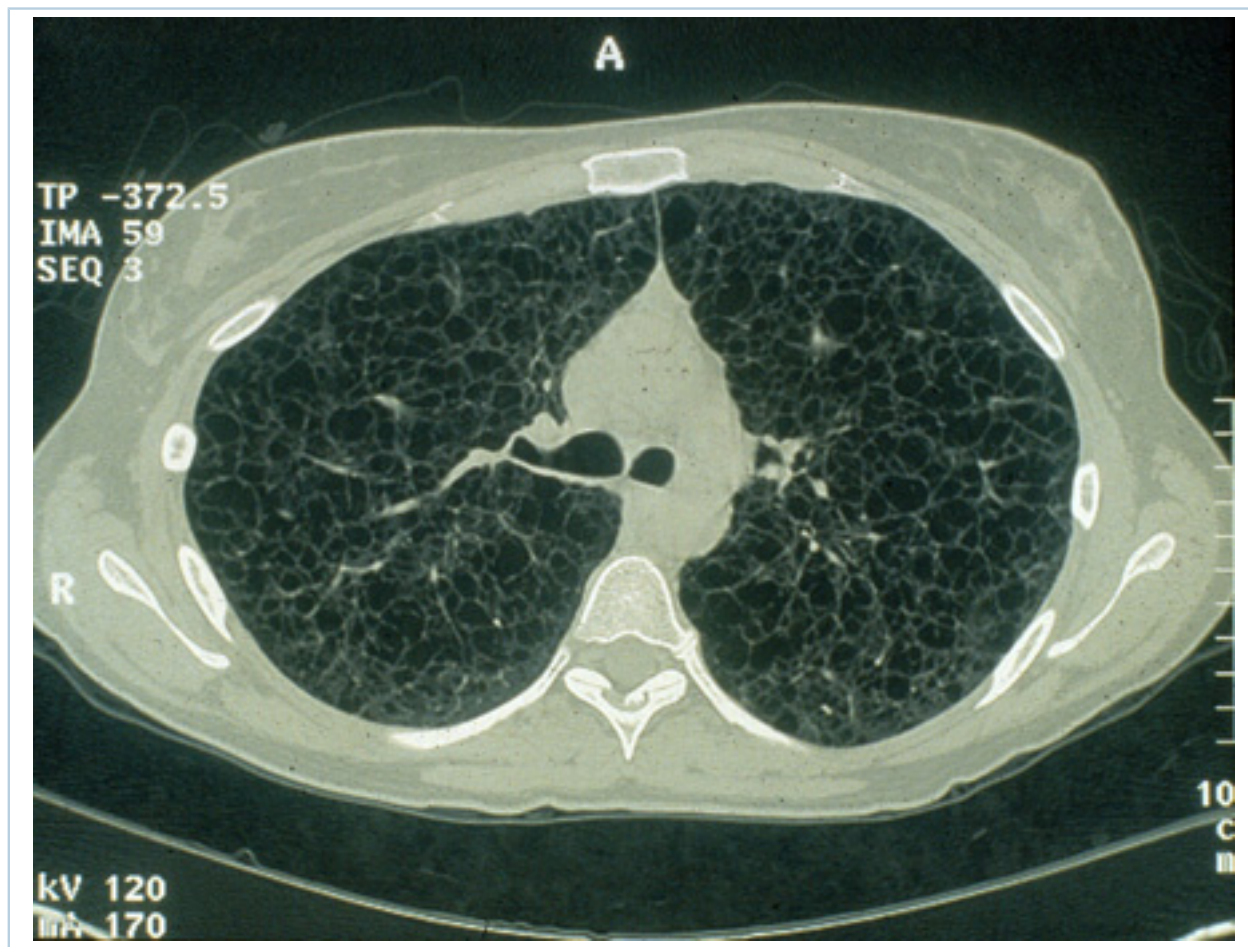
LAM é uma doença identificada tanto esporadicamente quanto em mulheres com CET.[67] Ela é persistente e insidiosamente progressiva, ocasionando fibrose intersticial e doença pulmonar restritiva. A perda da elasticidade pulmonar normal acarreta expansão torácica enfisematosa com diminuição da capacidade vital e aumento contínuo da hipertensão pulmonar, cor pulmonale, diminuição da oxigenação e aumento da hipercapnia.

Mulheres adultas com CET devem ser rastreadas usando tomografia computadorizada (TC) de tórax a cada 5 a 7 anos para a presença de LAM. Os intervalos de exames de acompanhamento para mulheres com LAM devem ser determinados caso a caso.[1] Testes de função pulmonar devem ser realizados anualmente em pacientes com evidência de LAM.[1]

O sirolimo é aprovado nos EUA e na Europa para o tratamento da LAM e é recomendado como terapia de primeira linha para pacientes com função pulmonar anormal.[1] O sirolimo melhorou as medidas espirométricas e aprisionamento de gás, e estabilizou a função pulmonar em pacientes com LAM.[68] [69] O everolimo pode ser usado off-label para tratar LAM; se o paciente já estiver tomando everolimo para outras indicações, recomenda-se continuar o tratamento com everolimo e monitorar com testes de função pulmonar seriados, em vez de mudar para sirolimo.[1] [13] [68] O tratamento com inibidores de mTOR não parece aumentar a incidência de infecções respiratórias em pacientes com LAM e pode até ser protetor.[70] O fator de crescimento endotelial vascular sérico D (VEGF-D) mostrou ser um biomarcador útil que se correlaciona bem com a gravidade da doença LAM e a resposta ao tratamento.[71]

A intervenção paliativa com oxigênio suplementar e terapia com broncodilatador pode trazer um benefício limitado em casos específicos.[72]

O transplante de pulmão geralmente é necessário para LAM em estágio terminal. No entanto, mesmo pulmões transplantados podem apresentar risco de recorrência em virtude de metástases celulares benignas de AMLs renais.[73]



*Lesões císticas na linfangioleiomiomatose (LAM) do pulmão em tomografia computadorizada (TC) axial*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

## Cognitiva e comportamental

Os perfis cognitivos e comportamentais de crianças e adultos com CET devem ser avaliados periodicamente com medições padronizadas. Em crianças pequenas e em idade pré-escolar, é importante dar atenção específica à habilidade cognitiva global e da linguagem. Transtornos do espectro autista e comportamentos agressivos podem ser identificados neste momento.[1] [74]

Foi desenvolvida e validada uma checklist para transtornos neuropsiquiátricos associados ao CET (TAND).[19] [20] [TAND checklist] (<https://tandconsortium.org/checklists>) Recomenda-se o monitoramento anual das características de TAND e seu impacto na vida diária, com monitoramento mais frequente, se apropriado.[1] Avaliações detalhadas adicionais são sugeridas se o rastreamento inicial identificar uma preocupação.

O rastreamento detalhado repetido é sugerido em vários pontos de tempo: durante os primeiros 3 anos de vida (avaliação de 0-3 anos), pré-escola (avaliação de 3-6 anos), antes da entrada no ensino médio (avaliação de 6-9 anos), durante a adolescência (avaliação de 12-16 anos) e no início da idade

adulta (avaliação de 18-25 anos), e em seguida, conforme necessário.[1] [13] O encaminhamento para especialidades neuropsiquiátricas, intervenções e tratamentos devem ser instituídos, se indicado.

Problemas comportamentais podem ser tratados com uma combinação de abordagens comportamentais e psicofarmacologia direcionada. Serão necessários intervenção precoce e programas educacionais especiais para apoio a cada criança. A reavaliação e o ajuste do programa contínuos através da escola, juntamente com uma avaliação das necessidades vocacionais e a implantação de sistemas de apoio comunitários, devem ser planejados. O apoio psicológico e social deve ser fornecido às famílias e cuidadores.[1]

Atualmente, não há intervenções específicas de CET para quaisquer manifestações de TAND. É necessário o encaminhamento precoce de um especialista e estratégias de tratamento não farmacológico e farmacológico baseadas em evidências para transtornos específicos (por exemplo, transtorno do espectro autista, TDAH e transtornos de ansiedade) devem ser usadas, personalizadas para o perfil TAND de cada paciente.[1] [75]

O uso de inibidores de mTOR e sua eficácia para TAND estão sendo investigados.[76] [77] [78]

## Lesões oculares

Em geral, hamartomas e revestimento vascular retinianos não necessitam de tratamento. Essas lesões são na sua maioria assintomáticas que não progridem ao longo da vida. Os hamartomas evoluem de maneira que a calcificação em seu interior se torna aparente ao longo do tempo. Raros casos de lesões agressivas ou de perda de visão causados pela localização dos hamartomas têm sido relatados, necessitando de intervenção.[1]

Também podem ser encontradas manchas hipopigmentadas na retina e nos cílios.[2] Não é necessário tratamento.



Hamartoma retiniano  
Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr

## Visão geral do algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

| Aguda                                                   |     | ( Resumo )                                            |
|---------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------|
| carcinoma de células renais<br>(suspeito ou confirmado) |     |                                                       |
|                                                         | 1a. | ressecção com preservação do rim ou nefrectomia total |
| aneurisma intracraniano                                 |     |                                                       |
|                                                         | 1a. | intervenção cirúrgica/radiológica                     |



| Contínua    |                 | ( Resumo )                                     |                                                                               |                                                |
|-------------|-----------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| neurológico |                 |                                                |                                                                               |                                                |
|             | ■               | espasmos infantis                              | 1a. anticonvulsivante                                                         |                                                |
|             |                 |                                                | adjunta dieta cetogênica ou tratamento com baixo índice glicêmico             |                                                |
|             | ■               | convulsões                                     | 1a. anticonvulsivante                                                         |                                                |
|             |                 |                                                | adjunta everolimo                                                             |                                                |
|             |                 |                                                | adjunta dieta cetogênica ou tratamento com baixo índice glicêmico             |                                                |
|             |                 |                                                | adjunta avaliação precoce e realização de intervenções cirúrgicas             |                                                |
|             | ■               | astrocitoma subependimário de células gigantes | 1a. exames de neuroimagem periódicos                                          |                                                |
|             |                 |                                                | 2a. ressecção cirúrgica ou inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) |                                                |
|             |                 |                                                | adjunta derivação ventriculoperitoneal                                        |                                                |
|             | lesões cutâneas |                                                |                                                                               |                                                |
|             |                 | ■                                              | placas de colágeno ou angiofibromas                                           | 1a. sirolimo tópico ou laserterapia ou excisão |
|             |                 | ■                                              | fibroma ungueal                                                               | 1a. corte                                      |
|             |                 |                                                | 2a. cirurgia                                                                  |                                                |
| renal       |                 |                                                |                                                                               |                                                |
|             | ■               | hipertensão secundária a complicações renais   | 1a. terapia medicamentosa anti-hipertensiva                                   |                                                |
|             | ■               | angiomiolipomas (AMLs) <3 cm                   | 1a. vigilância                                                                |                                                |
|             | ■               | AMLs ≥3 cm                                     | 1a. inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)                        |                                                |
|             |                 |                                                | 2a. embolização                                                               |                                                |
|             |                 |                                                | adjunta inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)                    |                                                |
|             |                 |                                                | 3a. ressecção com preservação do rim                                          |                                                |
|             |                 |                                                | adjunta inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)                    |                                                |
|             |                 |                                                |                                                                               |                                                |



| Contínua                   |                                                                   |         | ( Resumo )                                         |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------|
| ■                          | insuficiência renal secundária a AMLs ou doença renal policística | 1a.     | diálise                                            |
| cardiovascular             |                                                                   |         |                                                    |
| ■                          | arritmias secundárias a rabdomioma                                | 1a.     | antiarrítmicos                                     |
| pulmonar                   |                                                                   |         |                                                    |
| ■                          | linfangioleiomiomatose                                            | 1a.     | inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) |
|                            |                                                                   | adjunta | oxigênio e broncodilatador                         |
|                            |                                                                   | 2a.     | transplante pulmonar                               |
| cognitivo e comportamental |                                                                   |         |                                                    |
| ■                          | comprometimento da função cognitiva ou autismo                    | 1a.     | suporte educacional precoce                        |
|                            |                                                                   | adjunta | encaminhamento e tratamento por um especialista    |

## Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

### Aguda

#### carcinoma de células renais (suspeito ou confirmado)

##### 1a. ressecção com preservação do rim ou nefrectomia total

» Se houver suspeita de carcinoma subjacente, pode ser necessária a ressecção com preservação do rim ou a nefrectomia total; o objetivo é realizar uma ressecção o mais limitada possível. Consulte Carcinoma de células renais (Manejo) .

» O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.

#### aneurisma intracraniano

##### 1a. intervenção cirúrgica/radiológica

» Essas lesões são muito incomuns, mas, estando presentes, podem ter a aparência de protrusões alongadas ou segmentares provenientes de vasos intracranianos. Sinais de vazios de fluxo na angiografia por ressonância magnética (ARM) podem aparecer como aumentos ou intensidade de sinal heterogênea, caso haja um coágulo mural.

» O tratamento pode ser feito através de meios radiológicos intervencionistas, como procedimentos de embolização intra-arteriais ou por intervenção neurocirúrgica por craniotomia aberta e procedimentos para clipagem do aneurisma cerebral. Consulte Aneurisma cerebral (Manejo) .

## Contínua

### neurológico

#### ■ espasmos infantis

#### 1a. anticonvulsivante

##### Opções primárias

» **vigabatrina**: 25 mg/kg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 25-50 mg/kg/dia a cada 3 dias de acordo com a resposta, máximo de 150 mg/kg/dia

Use a dose mais baixa e a menor duração necessária para atingir os objetivos clínicos devido ao risco de comprometimento da visão.

» O anticonvulsivante vigabatrina é particularmente eficaz no tratamento de espasmos infantis associados ao CET, sendo recomendado como terapia de primeira linha.[1] [13] [47] [48]

» Uma metanálise da eficácia da vigabatrina relatou uma taxa de cessação de 95% em crianças com CET.[49] A duração do tratamento é indefinida, mas tem sido sugerida como sendo entre 6 e 12 meses. Os efeitos adversos da vigabatrina incluem potencial toxicidade retiniana associada à perda da visão periférica, que pode estar correlacionada com a dose cumulativa total. A vigabatrina só deve ser usada quando os benefícios potenciais superarem o risco potencial de perda de visão; deve ser feito o monitoramento adequado.[1] [50]

» Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), ACTH sintético ou prednisolona podem ser adicionados como terapia de segunda linha se os espasmos não diminuírem em 2 semanas.[1] ACTH, corticosteroides, topiramato, lamotrigina, valproato e levetiracetam podem ser usados como alternativas à vigabatrina, mas são menos eficazes.[49]

» A exacerbação de convulsões generalizadas, incluindo espasmos infantis, foi observada com o uso de carbamazepina, oxcarbazepina e fenitoína.[22]

» Foi relatado que o canabidiol oral adjuvante reduz as convulsões em pacientes com CET com história de espasmos infantis.[52] [53] O uso de canabidiol oral é off-label para crianças menores de 1 ano nos EUA e menores de 2 anos na Europa.

## Contínua

### ■ convulsões

#### adjunta

» O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.

» Consulte Espasmo infantil para obter mais informações.

#### **dieta cetogênica ou tratamento com baixo índice glicêmico**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Uma dieta cetogênica (que é rica em gordura e pobre em carboidratos) ou tratamento com baixo índice glicêmico pode ser uma terapia não farmacológica eficaz para pacientes com espasmos infantis refratários à vigabatrina e terapias hormonais.[1] A dieta cetogênica deve ser iniciada no hospital, sob estrita supervisão médica, com acompanhamento adequado.

#### 1a.

#### **anticonvulsivante**

» A terapia medicamentosa anticonvulsivante deve ser baseada no(s) tipo(s) específico(s) de convulsão, síndrome(s) epilética(s) presente(s), idade do paciente e perfis de efeitos adversos.[1] [46][47][53]

» O uso de longa duração de agentes com propriedades potenciais de sedação e de alteração do humor (benzodiazepínicos, barbitúricos, levetiracetam) precisa ser ponderado com relação à possível utilidade do medicamento antiepilético.

» Qualquer anticonvulsivante pode ser utilizado criteriosamente.[22]

» Consulte Convulsões focais, Convulsões generalizadas em adultos e Convulsões generalizadas em crianças para obter mais informações.

» A exacerbação de convulsões generalizadas, particularmente mioclônicas (espasmos infantis) e dos tipos de ausência atípicos, tem sido notada com o uso de carbamazepina, oxcarbazepina e fenitoína.[22] Entretanto, esses agentes são particularmente benéficos em pacientes com convulsões focais.

» A solução oral de canabidiol foi aprovada nos EUA para o tratamento de convulsões associadas ao CET em pacientes com 1 ano ou mais e aprovado na Europa para uso como terapia adjuvante para convulsões associadas ao CET em pacientes com 2 anos ou mais. Em um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego, o canabidiol adjuvante reduziu

## Contínua

significativamente as convulsões associadas ao CET em comparação com o placebo.[1] [54]

» O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.

### adjunta

#### **everolimo**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **everolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O everolimo adjuvante demonstrou reduzir a frequência das convulsões e ser bem tolerado.[1] [79] Está aprovado nos EUA e na Europa como tratamento adjuvante para pacientes com 2 anos ou mais com convulsões refratárias de início focal, com ou sem generalização secundária, associadas ao CET. Ele reduz a frequência das convulsões em pelo menos 25%.[46]

### adjunta

#### **dieta cetogênica ou tratamento com baixo índice glicêmico**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A dieta cetogênica (que é rica em gordura e pobre em carboidratos) ou tratamento com baixo índice glicêmico pode ser uma terapia não farmacológica eficaz para pacientes com CET com epilepsia intratável. A dieta deve ser iniciada no hospital, sob estrita supervisão médica, com acompanhamento adequado.

### adjunta

#### **avaliação precoce e realização de intervenções cirúrgicas**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» As opções cirúrgicas incluem ressecção cortical focal e multifocal, calosotomia e estimulação do nervo vago (ENV).[22] [51] [56] [57]

» Cada intervenção requer uma cuidadosa avaliação pré-cirúrgica gradual. Será necessário um monitoramento prolongado por eletroencefalograma (EEG) através de telemetria não invasiva e de telemetria intracraniana invasiva, potencializada por técnicas de neuroimagem avançadas (ressonância nuclear magnética [RNM], espectroscopia por ressonância magnética, tomografia computadorizada por emissão de fóton único, tomografia por emissão de pósitrons

## Contínua

### ■ **astrocitoma subependimário de células gigantes**

[PET]) para identificar os focos epileptogênicos e a intervenção neurocirúrgica mais adequada.

» A ressecção cortical focal e multifocal de túberos epileptogênicos e regiões de displasia cortical tem sido realizada com sucesso, apesar das preocupações teóricas acerca da ativação de focos alternativos.[51]

» A calosotomia tem sido mais bem-sucedida como tratamento adjuvante para convulsões atônicas e tônicas. O procedimento pode ajudar a limitar a generalização das convulsões de início focal, mas não elimina sua gênese.[22] Portanto, a redução das convulsões nem sempre é esperada; em vez disso, é prevista uma alteração para uma semiologia de convulsão mais bem tolerada (focal).

» A estimulação do nervo vago em pacientes com CET oferece o potencial de redução a longo prazo na frequência das convulsões como um procedimento paliativo e é uma intervenção menos invasiva.[57]

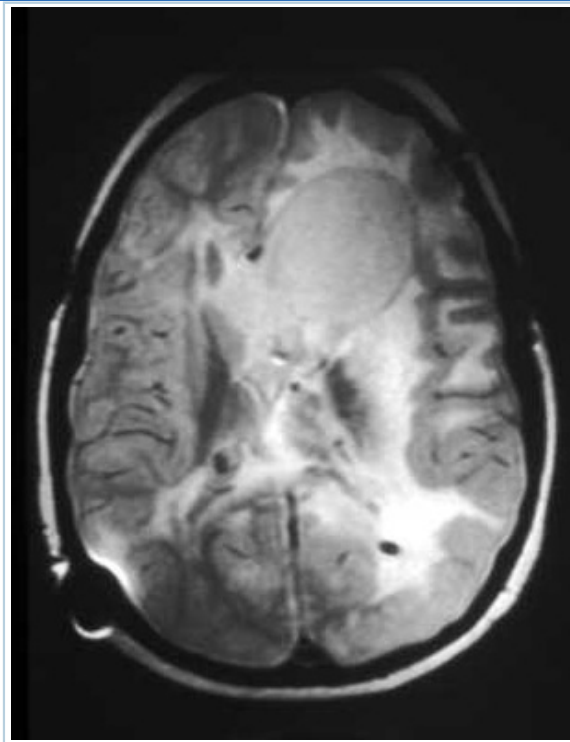
#### **1a. exames de neuroimagem periódicos**

» Lesões de astrocitomas subependimários de células gigantes (ASCGs) podem ser identificadas em crianças pré-púberes. Essas lesões têm uma tendência a crescer, mas isso não ocorre invariavelmente. O desafio clínico é identificar quando essas lesões devem ser ressecadas cirurgicamente antes que se tornem sintomáticas.

» A neuroimagem periódica para acompanhar a taxa de crescimento sequencial e o tamanho, em intervalos de 1 a 3 anos, dependendo dos sintomas e achados clínico-radiográficos, é recomendada até os 25 anos de idade.[1]

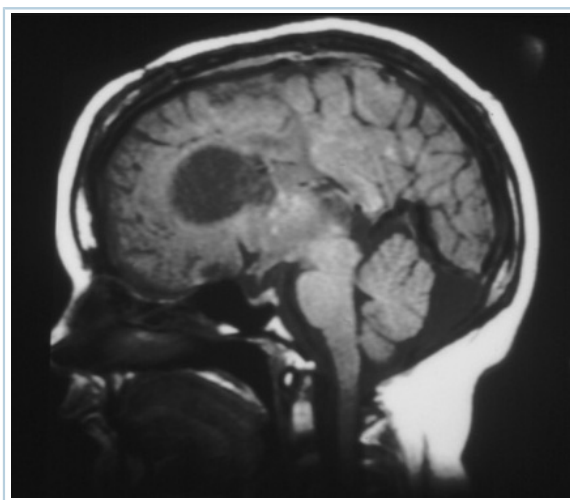


## Contínua



*Grande astrocitoma subependimário de células gigantes na ressonância nuclear magnética (A-axial T2)*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Grande astrocitoma subependimário de células gigantes na ressonância nuclear magnética (B-sagital T1)*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

### 2a. ressecção cirúrgica ou inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)

#### Opções primárias

» **everolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

## Contínua

### Opções secundárias

» **sirolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Caso não sejam tratadas, algumas lesões podem crescer para o interior do sistema ventricular ou dos lobos frontais adjacentes e do quiasma óptico.

» Quando as lesões estão confinadas no interior dos ventrículos e são menores que 2 a 3 cm, a extirpação total provavelmente ocorre sem dificuldades. A terapia medicamentosa com sirolimo ou everolimo pode ser usada para induzir a remissão do tumor ou a redução do tamanho antes da ressecção.<sup>[1] [46][59]</sup> Lesões maiores ou as que se estenderem para o parênquima circundante e adjacente acarretarão, com maior frequência, um tumor residual e a necessidade de vigilância contínua.<sup>[80]</sup>

» As diretrizes dão suporte ao uso de inibidores de mTOR como alternativa à cirurgia para pacientes com sintomas leves a moderados ou para pacientes com grande astrocitoma subependimário de células gigantes (ASCG) sintomático para os quais a cirurgia não é adequada ou que preferem tratamento clínico.<sup>[1] [13] [46][59] [60]</sup> Foram relatadas respostas sustentadas e clinicamente significativas (≥50% de redução no volume do ASCG em relação ao basal) ao everolimo.<sup>[46] [81] [82]</sup>

» O sirolimo é uma alternativa razoável ao everolimo para o tratamento de ASCG, embora não seja aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA para esta indicação.

» O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.

### adjunta

### derivação ventriculoperitoneal

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Lesões muito grandes podem necessitar da derivação do líquido cefalorraquidiano durante cirurgia, pois elas são muito vasculares e existe a possibilidade de sangramento intracraniano durante a cirurgia.<sup>[1]</sup>

## lesões cutâneas

- placas de colágeno ou angiofibromas

### 1a.

### sirolimo tópico ou laserterapia ou excisão

## Continua

### Opções primárias

» **sirolimo tópico:** (0.2%) crianças  $\geq 6$  anos de idade e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia por 12 semanas, em seguida, reavaliar a necessidade da continuação do tratamento, máximo de 600 mg (2 cm)/dia (crianças de 6 a 11 anos de idade) ou 800 mg (2.5 cm)/dia (crianças  $\geq 12$  anos de idade e adultos)

» Exames de pele anuais são recomendados para crianças com CET.[1] [13] Angiofibromas faciais e placas de colágeno geralmente aumentam em tamanho e número ao longo do tempo, e essas mudanças podem ser rápidas.



*Angiofibromas faciais*  
Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr

» O sirolimo tópico é eficaz no tratamento de angiofibromas faciais (uma formulação proprietária é aprovada pela FDA para esta indicação para pacientes com 6 anos ou mais) e pode melhorar outras lesões cutâneas, em pacientes com CET.[1] [13] [46] As lesões de pele menores e mais planas parecem responder melhor ao sirolimo tópico do que as lesões volumosas. É provável que a terapia em longo prazo seja necessária para manter o benefício. O sirolimo tópico é bem tolerado, sem absorção sistêmica mensurável e com efeitos adversos geralmente leves.[1] [46]

» O everolimo oral também apresenta efeitos benéficos nas lesões cutâneas, mas o risco de efeitos adversos é maior do que com o uso do sirolimo tópico. Muitos pacientes apresentam melhora nas lesões cutâneas enquanto tomam um inibidor sistêmico de mTOR para outras manifestações de CET.[1] [46]

Contínua

■ fibroma ungueal

1a. corte

» A laserterapia também é uma opção eficaz para o tratamento de angiofibromas, especialmente se houver necessidade de intervenção precoce, ou para lesões que se projetam ou não melhoram com o tratamento tópico.[1] O tratamento pode precisar ser repetido ao longo do tempo para manter o controle de novos crescimentos. A ressecção cirúrgica e a dermoabrasão são outras opções para lesões maiores (>2 mm).[1]

» Deformidade associada da unha, irritação local e possibilidade de sangramento são motivos para a intervenção.



Fibroma ungueal  
Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr

2a. cirurgia

» Um dos pais ou um cuidador pode executar o corte. Às vezes, pode ser necessária intervenção profissional, dependendo do tamanho, do local e da cooperação do paciente.

» Se o simples corte for insatisfatório, o tratamento primário será a ressecção cirúrgica.

renal

■ hipertensão secundária a complicações renais

1a. terapia medicamentosa anti-hipertensiva

» A hipertensão deve ser avaliada pelo menos anualmente. O tratamento da hipertensão secundária a complicações renais com um inibidor do sistema renina-aldosterona-angiotensina deve ser orientado por um especialista.[1]

■ angiomiolipomas (AMLs) <3 cm

1a. vigilância

» O tratamento consiste em vigilância expectante durante os anos iniciais depois da identificação. A ressonância nuclear magnética

## Contínua

### ■ AMLs $\geq 3$ cm

#### 1a. inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)

##### Opções primárias

» **everolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

##### Opções secundárias

» **sirolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Quando um AML em crescimento assintomático se torna maior que 3 cm de diâmetro, o tratamento com um inibidor de mTOR é recomendado como terapia de primeira linha.<sup>[1] [13] [46][60]</sup>

» Uma tentativa com everolimo pode ser considerada para adultos (e possivelmente pacientes mais jovens, embora não seja aprovado para uso em crianças). O everolimo foi relatado como eficaz na redução do volume de AML e seguro por aproximadamente 4 anos.<sup>[63] [64]</sup>

» O sirolimo também demonstrou alguma eficácia no tratamento de AMLs e é uma alternativa razoável, embora não seja aprovado para essa indicação.<sup>[65]</sup>

» O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.

#### 2a. embolização

» A embolização eletiva e seletiva da artéria que supre uma lesão de 6 a 8 cm pode resultar em infarto e involução da lesão.

» Lesões maiores podem ser tratadas da mesma maneira, mas podem necessitar de ressecção com preservação do rim seletiva.<sup>[1]</sup>

#### adjunta inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

##### Opções primárias

» **everolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

##### Opções secundárias

## Contínua

» **sirolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O everolimo pode ser considerado para adultos (e possivelmente pacientes mais jovens, embora não seja aprovado para uso em crianças) como parte de uma abordagem multidisciplinar incluindo embolização.[1]

» O sirolimo também demonstrou alguma eficácia no tratamento de AMLs e é uma alternativa razoável, embora não seja aprovado para essa indicação.[65]

» O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.

### 3a. ressecção com preservação do rim

» A ressecção parcial com preservação do rim pode ser realizada se a embolização não for bem-sucedida após tentativas repetidas ou se ocorrerem sintomas de hemorragia, dor no flanco ou insuficiência renal.[2]

### adjunta inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **everolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

#### Opções secundárias

» **sirolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O everolimo pode ser considerado para adultos (e possivelmente pacientes mais jovens, embora não seja aprovado para uso em crianças) como parte de uma abordagem multidisciplinar incluindo ressecção cirúrgica.[1]

» O sirolimo também demonstrou alguma eficácia no tratamento de AMLs e é uma alternativa razoável, embora não seja aprovado para essa indicação.[65]

» O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.

### ■ insuficiência renal secundária a AMLs ou doença renal policística

### 1a. diálise

» A diálise será necessária se ocorrer insuficiência renal.



## Contínua

» Em última análise, o transplante renal será necessário.

### cardiovascular

#### ■ arritmias secundárias a rabdomioma

#### 1a. antiarrítmicos

» O tratamento não difere do tratamento usual para arritmias e deve ser orientado por um especialista.

» Com frequência, rabdomiomas regredem no período pós-parto, mas a persistência pode, raramente, produzir arritmias por pré-excitação ou obstrução do fluxo de saída, caso grandes lesões globulares se projetem para as vias de saída ventriculares.[2] No entanto, mesmo grandes lesões tipicamente são assintomáticas e não precisam de intervenção.

» A ecocardiografia deve ser realizada a cada 1 a 3 anos para pacientes assintomáticos com rabdomiomas cardíacos e mais frequentemente para pacientes sintomáticos, até que a regressão seja documentada.[1]

### pulmonar

#### ■ linfangioleiomiomatose

#### 1a. inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)

##### Opções primárias

» **sirolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

##### Opções secundárias

» **everolimo**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O sirolimo é aprovado nos EUA e na Europa para o tratamento da linfangioleiomiomatose (LAM) e é recomendado como terapia de primeira linha para pacientes com função pulmonar anormal.[1] O sirolimo melhorou as medidas espirométricas e aprisionamento de gás, e estabilizou a função pulmonar em pacientes com LAM.[68] [69]

» O everolimo pode ser usado off-label para tratar LAM; se o paciente já estiver tomando everolimo para outras indicações, recomenda-se continuar o tratamento com everolimo e monitorar com testes de função pulmonar seriados, em vez de mudar para sirolimo.[1] [13] [68]

Contínua

» O tratamento com inibidores de mTOR não parece aumentar a incidência de infecções respiratórias em pacientes com LAM e pode até ser protetor.[70]

» O tratamento deve ser feito sob orientação de um especialista.

adjunta **oxigênio e broncodilatador**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A intervenção paliativa com oxigênio suplementar e terapia com broncodilatador pode trazer um benefício limitado em casos específicos.[72]

2a. **transplante pulmonar**

» O transplante de pulmão geralmente é necessário para linfangioleiomiomatose em estágio terminal. No entanto, mesmo pulmões transplantados podem apresentar risco de recorrência em virtude de metástases celulares benignas de angiomiolipomas renais.[73]

cognitivo e comportamental

■ **comprometimento da função cognitiva ou autismo**

1a. **suporte educacional precoce**

» Foi desenvolvida e validada uma checklist para transtornos neuropsiquiátricos associados ao CET (TAND).[19] [20] [TAND checklist] (<https://tandconsortium.org/checklists>)  
Recomenda-se o monitoramento anual das características de TAND e seu impacto na vida diária, com monitoramento mais frequente, se apropriado.[1] Avaliações detalhadas adicionais são sugeridas se o rastreamento inicial identificar uma preocupação.

» O rastreamento detalhado repetido é sugerido em vários pontos de tempo: durante os primeiros 3 anos de vida (avaliação de 0-3 anos), pré-escola (avaliação de 3-6 anos), antes da entrada no ensino médio (avaliação de 6-9 anos), durante a adolescência (avaliação de 12-16 anos) e no início da idade adulta (avaliação de 18-25 anos), e em seguida, conforme necessário.[1] [13]

» Serão necessários intervenção precoce e programas educacionais especiais para apoio a cada criança. A reavaliação e o ajuste do programa contínuos através da escola, juntamente com uma avaliação das necessidades vocacionais e a implantação de sistemas de apoio comunitários, devem ser

## Contínua

## adjunta

planejados. O apoio psicológico e social deve ser fornecido às famílias e cuidadores.[1]

**encaminhamento e tratamento por um especialista**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Atualmente, não há intervenções específicas de CET para quaisquer manifestações de transtornos neuropsiquiátricos associados a CET (TAND). É necessário o encaminhamento precoce para um especialista e estratégias de tratamento não farmacológico e farmacológico baseadas em evidências para transtornos específicos (por exemplo, transtorno do espectro autista, TDAH e transtornos de ansiedade) devem ser usadas, personalizadas para o perfil de TAND de cada paciente.[1] [75]

## Novidades

### Cirurgia direcionada minimamente invasiva

Abordagens cirúrgicas direcionadas minimamente invasivas também têm sido defendidas, em que a avaliação risco-benefício não inclui uma expectativa de ausência de convulsões.[83] As técnicas adjuvantes menos invasivas de estereoeletroencefalografia (E-EEG) e terapia térmica intersticial a laser (LITT) guiada por RNM têm como alvo focos convulsivos dentro de redes epiléticas complicadas. Pacientes que anteriormente não eram considerados candidatos cirúrgicos para cirurgia convencional de epilepsia podem experimentar uma redução de convulsões usando esta abordagem.[83]

### Prevenção primária

A prevenção primária do complexo da esclerose tuberosa (CET) se baseia no reconhecimento do padrão de herança genética nas famílias afetadas. O teste genético, o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal podem permitir o planejamento familiar. No entanto, a expressão clínica do distúrbio nas pessoas afetadas não pode ser prevista, mesmo com o conhecimento do diagnóstico genético preciso.

### Discussões com os pacientes

Os pacientes com CET devem ser ajudados a se familiarizarem com a forma como a doença os afeta. Sua circunstância exclusiva pode ser acompanhada em conjunto com um profissional especializado no CET. Cada paciente deve estar familiarizado com os cuidados de acompanhamento e com as diretrizes de monitoramento disponíveis.

Um entendimento fundamental sobre a herança genética do CET e a variabilidade clínica imposta por ele são importantes.

Os pacientes devem se incentivar a tirar proveito da grande disponibilidade de material educativo impresso e eletrônico e assistir a uma das muitas palestras familiares patrocinadas para aumentar seu entendimento e ficar a par dos conhecimentos e tratamentos em vigor.

Existe uma rica rede de apoio para pacientes e famílias com CET. Clínicas especializadas regionais oferecem experiência no diagnóstico e no tratamento da doença. A Tuberous Sclerosis Alliance (aliança da esclerose tuberosa) é dedicada como uma organização dedicada que oferece ao paciente e à família material educativo, patrocínio coordenado de pesquisas básicas e clínicas e assistência jurídica organizada. [Tuberous Sclerosis Alliance] (<http://www.tsalliance.org>) Essas atividades são promissoras para identificar terapias e intervenções significativas para indivíduos com CET.[3] [85] [86]

# Monitoramento

## Monitoramento

Os efeitos do CET em um paciente geralmente são exclusivos para essa pessoa. Apesar disso, muitos problemas comuns entre os indivíduos com CET necessitam de monitoramento semelhante ao longo do tempo.

### Cérebro

Eletroneurografia (EEG) de rotina é recomendado para pacientes com atividade convulsiva conhecida ou suspeita, com frequência determinada pela necessidade clínica e não por um intervalo definido.[1] O EEG pode preceder o início das convulsões. O EEG deve ser realizado em lactentes assintomáticos com CET a cada 6 semanas até a idade de 12 meses, e depois a cada 3 meses até a idade de 24 meses.[1]

A ressonância nuclear magnética (RNM) do cérebro deve ser realizada a cada 1 a 3 anos em pacientes com menos de 25 anos para monitorar o desenvolvimento de astrocitoma subependimário de células gigantes (ASCG) pré-sintomático.[1] Pacientes com ASCG grande ou em crescimento, ou pacientes assintomáticos com ASCG causando aumento ventricular, requerem monitoramento mais frequente. Intervenções neurocirúrgicas serão necessárias se o aumento produzir sintomas ou hidrocefalia iminente.

### Transtornos neuropsiquiátricos associados ao CET (TAND)

O rastreamento para TAND deve ser realizado anualmente (ou com mais frequência, dependendo da necessidade clínica) usando uma ferramenta validada, como a checklist de TAND.[19][20] [TAND checklist] (<https://tandconsortium.org/checklists>) A avaliação abrangente do neurodesenvolvimento deve ser realizada em momentos importantes do desenvolvimento: infância (0-3 anos), pré-escola (3-6 anos), antes do ensino médio (6-9 anos), adolescência (12-16 anos), idade adulta (18-25 anos) e, posteriormente, conforme necessário.[1] [13]

### Coração

A ecocardiografia deve ser realizada a cada 1 a 3 anos para pacientes pediátricos assintomáticos com rabdomiomas cardíacos, e mais frequentemente para pacientes sintomáticos, até que a regressão seja documentada.[1] Um eletrocardiograma (ECG) deve ser realizado a cada 3 a 5 anos em pacientes assintomáticos de todas as idades, para rastreamento de defeitos de condução.[1] Avaliações cardíacas mais frequentes e investigações adicionais podem ser necessárias em pacientes sintomáticos.[1]

### Rim

A RNM abdominal deve ser realizada a cada 1 a 3 anos, uma vez que o desenvolvimento de angiomiolipomas seja identificado.[1] A doença renal multicística pode ser aparente na primeira infância, mas a evolução dessas lesões é tipicamente menos frequentemente radiológica e anatômica e mais frequentemente fisiológica, afetando a função renal. A função renal e a pressão arterial devem ser verificadas pelo menos uma vez por ano.[1] [13]

### Pulmões

Todas as mulheres com CET devem fazer um exame de tomografia computadorizada (TC) de tórax dos pulmões aos 18 anos de idade para identificar linfangioleiomiomatose (LAM). Teste de função pulmonar completo e vigilância contínua são necessários para aquelas com evidência de LAM. Pacientes do sexo feminino assintomáticas com risco de LAM, mas sem cistos pulmonares em sua imagem torácica inicial, devem fazer uma TC de alta resolução do tórax a cada 5 a 7 anos até a menopausa.[1] Rastreamento dos sintomas de LAM (por exemplo, dispneia por esforço, dispneia) é recomendado em cada consulta clínica. Testes de função pulmonar devem ser realizados anualmente em pacientes com evidência de LAM.[1]

## Dentes

Recomenda-se um exame odontológico detalhado pelo menos a cada 6 meses.[1]

## Olho

O exame oftalmológico anual é recomendado para pacientes com ou sem sintomas visuais na apresentação ou lesões oftálmicas previamente identificadas. Uma avaliação mais frequente é indicada se houver novas preocupações clínicas.[1] A vigabatrina pode estar associada à perda do campo visual; portanto, o exame oftalmológico a cada 3 meses é recomendado para pacientes tratados com este medicamento.[1]

## Pele

Uma inspeção anual detalhada da pele é recomendada para crianças com CET. A frequência de avaliação para adultos depende da manifestação cutânea.[1]



## Complicações

| Complicações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Período de ocorrência | Probabilidade |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|
| <b>ansiedade e depressão</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>longo prazo</b>    | <b>alta</b>   |
| Ocorrem comumente em virtude de problemas sociais, ocupacionais e forenses.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                       |               |
| <b>insuficiência renal crônica</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>longo prazo</b>    | <b>baixa</b>  |
| Pode ser resultante de cistos renais ou de outro comprometimento renal. A diálise pode ser necessária.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |               |
| <b>insuficiência respiratória crônica</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>longo prazo</b>    | <b>baixa</b>  |
| Pode ser resultante de linfangioleiomiomatose, causando hipertensão pulmonar, cor pulmonale, fibrose intersticial e doença pulmonar restritiva.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |               |
| <b>perturbação do sono</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>variável</b>       | <b>alta</b>   |
| <p>Os efeitos sedativos da terapia medicamentosa anticonvulsivante e das crises epiléticas simultâneas concomitantes muitas vezes afetam adversamente os regimes rigorosos de rotinas de sono e programações diárias consistentes. Os adultos também podem ser mais propensos à apneia do sono.</p> <p>Uma combinação de tratamentos comportamentais e farmacológicos geralmente é necessária.</p> <p>Os regimes comportamentais englobam uma rotina consistente de preparação para o sono, evitar atividades e medicamentos estimulantes na hora de dormir, minimizar interrupções na rotina diária e grandes mudanças na vida, locais de sono consistentes, uso de objetos transicionais, uso de um meio ambiente adequado para facilitar o sono, evitar dormir junto com os pais e o uso de sons ambientais confortantes e repousantes.</p> <p>Uma administração inicial de melatonina à noite pode ser útil. Sedativos mais potentes podem ser adicionalmente necessários, mas a eficácia pode ser limitada.<sup>[75] [84]</sup></p> |                       |               |
| <b>problemas sociais, ocupacionais e forenses</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>variável</b>       | <b>alta</b>   |
| Problemas cognitivos e comportamentais podem causar transtornos do espectro autista, comportamento agressivo, dificuldades de aprendizagem e problemas ocupacionais, sociais e de relacionamento.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |               |
| <b>morte súbita</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>variável</b>       | <b>baixa</b>  |
| Pode ser causada por crise epilética ou arritmia cardíaca.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                       |               |
| <b>hemorragia intracraniana</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>variável</b>       | <b>baixa</b>  |
| Pode ocorrer com a ruptura de um aneurisma intracraniano.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |               |

## Prognóstico

O complexo da esclerose tuberosa (CET) é uma doença genética e clinicamente heterogênea. Cada paciente vai se deparar com desafios específicos e individuais relacionados aos efeitos que a doença tem sobre ele.

A epilepsia representará o maior desafio para a maioria dos pacientes com CET. Entre 60% e 90% dos pacientes com CET necessitarão de tratamento crônico para epilepsia.<sup>[21]</sup> Medicamentos, terapias nutricionais efetivas e abordagens cirúrgicas podem acarretar desfechos favoráveis para muitos pacientes, ainda que problemas vitalícios e contínuos persistam para a maioria deles. Isso é particularmente verdadeiro para as crianças que têm espasmos infantis que evoluem para epilepsia mais refratária.<sup>[2] [3] [24]</sup>

Entre 50% e 60% dos pacientes apresentarão problemas cognitivos e comportamentais; eles podem ser muitas vezes controlados por modificações educacionais e comportamentais, bem como por tratamento medicamentoso.<sup>[7] [38]</sup>

Lesões dermatológicas podem ser tratadas com uma combinação de laserterapias direcionadas. Essa intervenção pode remover os angiofibromas da face e minimizar sua presença potencialmente comprometidora em termos estéticos e clínicos.<sup>[2] [3] [24]</sup>

A doença renal afetará muitas outras crianças mais velhas e adultos, pois a natureza progressiva dos angiomiolipomas será percebida nessas faixas etárias. Monitoramento e intervenções não cirúrgicas (embolização renal seletiva) podem ser benéficos para minimizar os efeitos prejudiciais das lesões específicas sobre a função renal e minimizar a probabilidade de hemorragia.

## Diretrizes diagnósticas

### Internacional

Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations (<https://www.tscalliance.org/healthcare-professionals/key-medical-publications>)

**Publicado por:** Tuberous Sclerosis Alliance

**Última publicação:** 2021

Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND checklist (<https://www.tscalliance.org/healthcare-professionals/key-medical-publications>)

**Publicado por:** Tuberous Sclerosis Alliance

**Última publicação:** 2015

Guidelines for the assessment of cognitive and behavioral issues in tuberous sclerosis (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15981129>)

**Publicado por:** Tuberous Sclerosis Alliance

**Última publicação:** 2005

## Diretrizes de tratamento

### Europa

The UK guidelines for management and surveillance of tuberous sclerosis complex (<https://academic.oup.com/qjmed/article/112/3/171/5104881>)

**Publicado por:** Association of Physicians

**Última publicação:** 2019

### Internacional

Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations (<https://www.tscalliance.org/healthcare-professionals/key-medical-publications>)

**Publicado por:** International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group

**Última publicação:** 2021

## Recursos online

1. [LOVD: TSC1 \(https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC1\)](https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC1) *(external link)*
2. [LOVD: TSC2 \(https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2\)](https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2) *(external link)*
3. [TAND checklist \(https://tandconsortium.org/checklists\)](https://tandconsortium.org/checklists) *(external link)*
4. [Infantile Spasms Action Network: what does IS look like? \(https://infantilespasms.org/families/what-can-is-look-like\)](https://infantilespasms.org/families/what-can-is-look-like) *(external link)*
5. [Tuberous Sclerosis Alliance \(http://www.tsalliance.org\)](http://www.tsalliance.org) *(external link)*

## Principais artigos

- Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021 Oct;123:50-66. [Texto completo \(https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(21\)00151-X/fulltext\)](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(21)00151-X/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34399110?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34399110?tool=bestpractice.bmj.com)
- Caban C, Khan N, Hasbani DM, et al. Genetics of tuberous sclerosis complex: implications for clinical practice. *Appl Clin Genet*. 2016 Dec 21;10:1-8. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.2147/TACG.S90262\)](https://www.doi.org/10.2147/TACG.S90262) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28053551?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28053551?tool=bestpractice.bmj.com)
- Amin S, Kingswood JC, Bolton PF, et al. The UK guidelines for management and surveillance of tuberous sclerosis complex. *QJM*. 2019 Mar 1;112(3):171-82. [Texto completo \(https://academic.oup.com/qjmed/article/112/3/171/5104881\)](https://academic.oup.com/qjmed/article/112/3/171/5104881) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30247655?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30247655?tool=bestpractice.bmj.com)
- de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol*. 2015 Jan;52(1):25-35. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004\)](https://www.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25532776?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25532776?tool=bestpractice.bmj.com)
- Li M, Zhou Y, Chen C, et al. Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: a meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Feb 13;14(1):39. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1186/s13023-019-1012-x\)](https://www.doi.org/10.1186/s13023-019-1012-x) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30760308?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30760308?tool=bestpractice.bmj.com)

## Referências

1. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021 Oct;123:50-66. [Texto completo \(https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(21\)00151-X/fulltext\)](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(21)00151-X/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34399110?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34399110?tool=bestpractice.bmj.com)
2. Gomez M, Sampson J, Whittemore V, eds. *The tuberous sclerosis complex*. Oxford: Oxford University Press; 1999.
3. Hyman MH, Whittemore VH. National Institutes of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol*. 2000 May;57(5):662-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10815131?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10815131?tool=bestpractice.bmj.com)
4. Caban C, Khan N, Hasbani DM, et al. Genetics of tuberous sclerosis complex: implications for clinical practice. *Appl Clin Genet*. 2016 Dec 21;10:1-8. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.2147/TACG.S90262\)](https://www.doi.org/10.2147/TACG.S90262) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28053551?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28053551?tool=bestpractice.bmj.com)

5. Au KS, Williams AT, Roach ES, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med*. 2007;9:88-100. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17304050?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17304050?tool=bestpractice.bmj.com)
6. de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, et al. A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018 Sep;178(3):309-20. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.c.31637\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.c.31637) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30117265?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30117265?tool=bestpractice.bmj.com)
7. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, et al. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Sep 10;13(1):157. [Texto completo \(https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0901-8\)](https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0901-8) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30201051?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30201051?tool=bestpractice.bmj.com)
8. Tye C, McEwen FS, Liang H, et al. Long-term cognitive outcomes in tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Mar;62(3):322-29. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.14356\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.14356) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31538337?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31538337?tool=bestpractice.bmj.com)
9. Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JB, et al. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet*. 1989 Jan;26(1):28-31. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2918523?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2918523?tool=bestpractice.bmj.com)
10. O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, et al. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet*. 1998 May 16;351(9114):1490. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605811?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605811?tool=bestpractice.bmj.com)
11. Strzelczyk A, Rosenow F, Zöllner JP, et al. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with tuberous sclerosis complex: A population-based study on German health insurance data. *Seizure*. 2021 Oct;91:287-95. [Texto completo \(https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(21\)00214-4/fulltext\)](https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(21)00214-4/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34265583?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34265583?tool=bestpractice.bmj.com)
12. Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, et al. Mosaic and intronic mutations in TSC1/TSC2 explain the majority of TSC patients with no mutation identified by conventional testing. *PLoS Genet*. 2015 Nov;11(11):e1005637. [Texto completo \(https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1005637\)](https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1005637) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26540169?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26540169?tool=bestpractice.bmj.com)
13. Amin S, Kingswood JC, Bolton PF, et al. The UK guidelines for management and surveillance of tuberous sclerosis complex. *QJM*. 2019 Mar 1;112(3):171-82. [Texto completo \(https://academic.oup.com/qjmed/article/112/3/171/5104881\)](https://academic.oup.com/qjmed/article/112/3/171/5104881) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30247655?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30247655?tool=bestpractice.bmj.com)
14. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared to TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet*. 2001 Jan;68(1):64-80. [Texto completo \(http://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297\(07\)62472-0\)](http://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297(07)62472-0) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11112665?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11112665?tool=bestpractice.bmj.com)



15. Tee AR, Fingar DC, Manning BD, et al. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:13571-6. [Texto completo \(http://www.pnas.org/content/99/21/13571.long\)](http://www.pnas.org/content/99/21/13571.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12271141?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12271141?tool=bestpractice.bmj.com)
16. Mak BC, Yeung RS. The tuberous sclerosis complex genes in tumor development. *Cancer Invest*. 2004;22:588-603. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15565817?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15565817?tool=bestpractice.bmj.com)
17. Nathan N, Keppler-Noreuil KM, Biesecker LG, et al. Mosaic disorders of the PI3K/PTEN/AKT/TSC/mTORC1 signaling pathway. *Dermatol Clin*. 2017 Jan;35(1):51-60. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27890237?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27890237?tool=bestpractice.bmj.com)
18. Julie LN, Maja PS, Lisbeth BM, et al. Mosaicism in tuberous sclerosis complex: a case report, literature review, and original data from Danish Hospitals. *EMJ Dermatol*. Nov 2021;9[1]:98-105. [Texto completo \(https://www.emjreviews.com/dermatology/article/mosaicism-in-tuberous-sclerosis-complex-a-case-report-literature-review-and-original-data-from-danish-hospitals\)](https://www.emjreviews.com/dermatology/article/mosaicism-in-tuberous-sclerosis-complex-a-case-report-literature-review-and-original-data-from-danish-hospitals)
19. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol*. 2015 Jan;52(1):25-35. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004\)](https://www.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25532776?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25532776?tool=bestpractice.bmj.com)
20. Leclezio L, Jansen A, Whittemore VH, et al. Pilot validation of the tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders (TAND) checklist. *Pediatr Neurol*. 2015 Jan;52(1):16-24. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.006\)](https://www.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.006) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25499093?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25499093?tool=bestpractice.bmj.com)
21. Holmes GL, Stafstrom CE; Tuberous Sclerosis Study Group. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia*. 2007 Apr;48(4):617-30. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2007.01035.x/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2007.01035.x/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17386056?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17386056?tool=bestpractice.bmj.com)
22. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol*. 2004 Sep;19(9):680-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15563014?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15563014?tool=bestpractice.bmj.com)
23. Benyounes N, Fohlen M, Devys JM, et al. Cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis patients: a case report and review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012 Aug-Sep;105(8-9):442-5. [Texto completo \(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875213612000812?via%3Dihub\)](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875213612000812?via%3Dihub) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958887?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958887?tool=bestpractice.bmj.com)
24. DiMario FJ Jr. Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol*. 2004 Sep;19(9):650-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15563010?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15563010?tool=bestpractice.bmj.com)
25. Dhakal M, Dhakal OP, Bhandari D. Polycystic kidney disease and chronic renal failure in tuberous sclerosis. *BMJ Case Rep*. 2013 Oct 2;2013. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092520?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092520?tool=bestpractice.bmj.com)

26. Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: key findings from the final analysis of the TOSCA study focussing mainly on renal angiomyolipomas. *Front Neurol.* 2020;11:972. [Texto completo \(https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00972/full\)](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00972/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33041968?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33041968?tool=bestpractice.bmj.com)
27. Di Marco F, Terraneo S, Imeri G, et al. Women with TSC: relationship between clinical, lung function and radiological features in a genotyped population investigated for lymphangioleiomyomatosis. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155331. [Texto completo \(https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0155331\)](https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0155331) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27171001?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27171001?tool=bestpractice.bmj.com)
28. Jóźwiak S, Nabbout R, Curatolo P, et al. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013 Jul;17(4):348-52. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391693?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391693?tool=bestpractice.bmj.com)
29. Monaghan M, Takhar P, Langlands L, et al. Impact of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex and reported efficacy of available treatments. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:967971. [Texto completo \(https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.967971/full\)](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.967971/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36106321?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36106321?tool=bestpractice.bmj.com)
30. The European Consortium on MEN1: Construction of a 1.2-Mb sequence-ready contig of chromosome 11q13 encompassing the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. *Genomics.* 1997 Aug 15;44(1):94-100. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9286704?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9286704?tool=bestpractice.bmj.com)
31. Franz DN. Non-neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004 Sep;19(9):690-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15563016?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15563016?tool=bestpractice.bmj.com)
32. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013 Oct;49(4):243-54. [Texto completo \(https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899413004906\)](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899413004906) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053982?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053982?tool=bestpractice.bmj.com)
33. Cascarino M, Leclerc-Mercier S. Histological patterns of skin lesions in tuberous sclerosis complex: a panorama. *Dermatopathology (Basel).* 2021 Jul 4;8(3):236-52. [Texto completo \(https://www.mdpi.com/2296-3529/8/3/29\)](https://www.mdpi.com/2296-3529/8/3/29) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34287284?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34287284?tool=bestpractice.bmj.com)
34. Sparling JD, Hong CH, Brahim JS, et al. Oral findings in 58 adults with tuberous sclerosis complex. *J Am Acad Dermatol.* 2007 May;56(5):786-90. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17239986?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17239986?tool=bestpractice.bmj.com)
35. Devroede G, Lemieux B, Masse S, et al. Colonic hamartomas in tuberous sclerosis. *Gastroenterology.* 1988 Jan;94(1):182-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3335289?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3335289?tool=bestpractice.bmj.com)

36. Wiznitzer M. Autism and tuberous sclerosis. *J Child Neurol.* 2004 Sep;19(9):675-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15563013?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15563013?tool=bestpractice.bmj.com)
37. Prather P, de Vries PJ. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004 Sep;19(9):666-74. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15563012?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15563012?tool=bestpractice.bmj.com)
38. Kopp CM, Muzykewicz DA, Staley BA, et al. Behavior problems in children with tuberous sclerosis complex and parental stress. *Epilepsy Behav.* 2008 Oct;13(3):505-10. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602868?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602868?tool=bestpractice.bmj.com)
39. Hinton RB, Prakash A, Romp RL, et al. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. *J Am Heart Assoc.* 2014 Nov 25;3(6):e001493. [Texto completo \(https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.114.001493\)](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.114.001493) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424575?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424575?tool=bestpractice.bmj.com)
40. Jie L, Volney S. Periventricular heterotopia. *Epilepsy Behav.* 2005 Sep;7(2):143-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996530?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996530?tool=bestpractice.bmj.com)
41. Parrini E. Periventricular heterotopia; phenotypic heterogeneity and correlation with filamin A mutations. *Brain.* 2006 Jul;129(Pt 7):1892-906. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16684786?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16684786?tool=bestpractice.bmj.com)
42. Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, et al. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Derm.* 1997 Jul;133(7):853-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9236523?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9236523?tool=bestpractice.bmj.com)
43. Spring P, Fellmann F, Giraud S, et al. Syndrome of Birt-Hogg-Dubé, a histopathological pitfall with similarities to tuberous sclerosis: a report of three cases. *Am J Dermatopathol.* 2013 Apr;35(2):241-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23542717?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23542717?tool=bestpractice.bmj.com)
44. Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Aug;171(2):392-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8059817?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8059817?tool=bestpractice.bmj.com)
45. Gagnon A, Wilson RD, Allen VM, et al; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Evaluation of prenatally diagnosed structural congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009 Sep;31(9):875-81. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941713?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941713?tool=bestpractice.bmj.com)
46. Sasongko TH, Kademane K, Chai Soon Hou S, et al. Rapamycin and rapalogs for tuberous sclerosis complex. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jul 11;7(7):CD011272. [Texto completo \(https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011272.pub3/full\)](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011272.pub3/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37432030?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37432030?tool=bestpractice.bmj.com)
47. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 5;(6):CD001770. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/\)](http://onlinelibrary.wiley.com/)

- doi/10.1002/14651858.CD001770.pub3/full) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23740534?tool=bestpractice.bmj.com>)
48. van der Poest Clement E, Jansen FE, Braun KPJ, et al. Update on drug management of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Paediatr Drugs*. 2020 Feb;22(1):73-84. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912454?tool=bestpractice.bmj.com>)
  49. Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol*. 1999 Feb;14(2):71-4. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073425?tool=bestpractice.bmj.com>)
  50. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia*. 2010 Oct;51(10):2175-89. Texto completo (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2010.02657.x>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20608959?tool=bestpractice.bmj.com>)
  51. Romanelli P, Verdecchia M, Curatolo P, et al. Epilepsy surgery for tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol*. 2004 Oct;31(4):239-47. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464634?tool=bestpractice.bmj.com>)
  52. Saneto R, Sparagana S, Kwan P, et al. Efficacy of add-on cannabidiol (CBD) treatment in patients with tuberous sclerosis complex (TSC) and a history of infantile spasms (IS): post hoc analysis of phase 3 trial GWPCARE6 (1534). *Neurology*. Apr 2021;96(suppl 15):1534. Texto completo ([https://n.neurology.org/content/96/15\\_Supplement/1534](https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/1534))
  53. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabidiol for treating seizures caused by tuberous sclerosis complex. Mar 2023 [internet publication]. Texto completo (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta873>)
  54. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, et al. Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex: a placebo-controlled randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2021 Mar 1;78(3):285-92. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33346789?tool=bestpractice.bmj.com>)
  55. Park S, Lee EJ, Eom S, et al. Ketogenic diet for the management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex in children. *J Epilepsy Res*. 2017 Jun;7(1):45-9. Texto completo (<https://www.j-epilepsy.org/journal/view.php?year=2017&vol=7&page=45>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28775955?tool=bestpractice.bmj.com>)
  56. Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. *Epilepsia*. 2007 Aug;48(8):1477-84. Texto completo (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2007.01117.x/full>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17484753?tool=bestpractice.bmj.com>)
  57. Wang S, Fallah A. Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis complex: current and emerging options. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Oct 23;10:2021-30. Texto completo (<https://www.doi.org/10.2147/NDT.S51789>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25364257?tool=bestpractice.bmj.com>)

58. Zhang K, Hu WH, Zhang C, et al. Predictors of seizure freedom after surgical management of tuberous sclerosis complex: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2013 Aug;105(3):377-83. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523658?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523658?tool=bestpractice.bmj.com)
59. Roth J, Roach ES, Bartels U, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment - recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol.* 2013 Dec;49(6):439-44. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24138953?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24138953?tool=bestpractice.bmj.com)
60. Li M, Zhou Y, Chen C, et al. Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: a meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Feb 13;14(1):39. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1186/s13023-019-1012-x\)](https://www.doi.org/10.1186/s13023-019-1012-x) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30760308?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30760308?tool=bestpractice.bmj.com)
61. Nathan N, Wang JA, Li S, et al. Improvement of tuberous sclerosis complex (TSC) skin tumors during long-term treatment with oral sirolimus. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Nov;73(5):802-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26365597?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26365597?tool=bestpractice.bmj.com)
62. Egami A, Takahashi S, Kokubo T, et al. Topical sirolimus 0.2% gel for the management of tuberous sclerosis complex-related cutaneous manifestations: an interim analysis of postmarketing surveillance in Japan. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023 May;13(5):1113-26. [Texto completo \(https://link.springer.com/article/10.1007/s13555-023-00914-2\)](https://link.springer.com/article/10.1007/s13555-023-00914-2) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36905480?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36905480?tool=bestpractice.bmj.com)
63. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013 Mar 9;381(9869):817-24. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312829?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312829?tool=bestpractice.bmj.com)
64. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Jan;31(1):111-9. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1093/ndt/gfv249\)](https://www.doi.org/10.1093/ndt/gfv249) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156073?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156073?tool=bestpractice.bmj.com)
65. Peng ZF, Yang L, Wang TT, et al. Efficacy and safety of sirolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: a systematic review. *J Urol.* 2014 Nov;192(5):1424-30. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24813310?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24813310?tool=bestpractice.bmj.com)
66. Nespoli LF, Albani E, Corti C, et al. Efficacy of everolimus low-dose treatment for cardiac rhabdomyomas in neonatal tuberous sclerosis: case report and literature review. *Pediatr Rep.* 2021 Mar 1;13(1):104-12. [Texto completo \(https://www.mdpi.com/2036-7503/13/1/15/htm\)](https://www.mdpi.com/2036-7503/13/1/15/htm) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33804320?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33804320?tool=bestpractice.bmj.com)



67. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, et al. Lymphangioleiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med*. 2021 Nov;9(11):1313-27. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34461049?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34461049?tool=bestpractice.bmj.com)
68. Gao N, Zhang T, Ji J, et al. The efficacy and adverse events of mTOR inhibitors in lymphangioleiomyomatosis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Aug 14;13(1):134. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1186/s13023-018-0874-7\)](https://www.doi.org/10.1186/s13023-018-0874-7) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30107845?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30107845?tool=bestpractice.bmj.com)
69. Argula RG, Kokosi M, Lo P, et al. A novel quantitative computed tomographic analysis suggests how sirolimus stabilizes progressive air trapping in lymphangioleiomyomatosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Mar;13(3):342-9. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201509-631OC\)](https://www.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201509-631OC) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799509?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799509?tool=bestpractice.bmj.com)
70. Courtwright AM, Goldberg HJ, Henske EP, et al. The effect of mTOR inhibitors on respiratory infections in lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir Rev*. 2017 Jan 17;26(143):160004. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1183/16000617.0004-2016\)](https://www.doi.org/10.1183/16000617.0004-2016) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28096282?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28096282?tool=bestpractice.bmj.com)
71. Young L, Lee HS, Inoue Y, et al. Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Aug;1(6):445-52. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804556\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804556) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24159565?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24159565?tool=bestpractice.bmj.com)
72. Sullivan EJ. Lymphangioleiomyomatosis: a review. *Chest*. 1998 Dec;114(6):1689-703. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9872207?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9872207?tool=bestpractice.bmj.com)
73. Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR, et al. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Apr 1;167(7):976-82. [Texto completo \(http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200208-969OC\)](http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200208-969OC) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12411287?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12411287?tool=bestpractice.bmj.com)
74. de Vries P, Humphrey A, McCartney D, et al. Consensus clinical guidelines for the assessment of cognitive and behavioural problems in tuberous sclerosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Jul;14(4):183-90. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15981129?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15981129?tool=bestpractice.bmj.com)
75. Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, et al. Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav*. 2007 Dec;11(4):506-13. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936687?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936687?tool=bestpractice.bmj.com)
76. Franz DN, Capal JK. mTOR inhibitors in the pharmacologic management of tuberous sclerosis complex and their potential role in other rare neurodevelopmental disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Mar 14;12(1):51. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1186/s13023-017-0596-2\)](https://www.doi.org/10.1186/s13023-017-0596-2) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28288694?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28288694?tool=bestpractice.bmj.com)



77. ClinicalTrials.gov. Trial of RAD001 and neurocognition in tuberous sclerosis complex (TSC). ClinicalTrials.gov identifier: NCT01289912. Jan 2018 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01289912\)](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01289912)
78. ClinicalTrials.gov. A study of everolimus in the treatment of neurocognitive problems in tuberous sclerosis (TRON). ClinicalTrials.gov identifier: NCT01954693. Jan 2018 [internet publication]. [Texto completo \(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01954693\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01954693)
79. French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2153-63. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31419-2\)](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31419-2) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27613521?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27613521?tool=bestpractice.bmj.com)
80. Berhouma M. Management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex: the neurosurgeon's perspective. *World J Pediatr*. 2010 May;6(2):103-10. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20490765?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20490765?tool=bestpractice.bmj.com)
81. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 12;381(9861):125-32. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23158522?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23158522?tool=bestpractice.bmj.com)
82. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Long-term use of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex: final results from the EXIST-1 study. *PLoS One*. 2016 Jun 28;11(6):e0158476. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0158476\)](https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0158476) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27351628?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27351628?tool=bestpractice.bmj.com)
83. Treiber JM, Curry DJ, Weiner HL, et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex (TSC): emerging techniques and redefinition of treatment goals. *Childs Nerv Syst*. 2020 Oct;36(10):2519-25. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32535771?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32535771?tool=bestpractice.bmj.com)
84. Hancock E, O'Callaghan F, English J, et al. Melatonin excretion in normal children and in tuberous sclerosis complex with sleep disorder responsive to melatonin. *J Child Neurol*. 2005 Jan;20(1):21-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15791917?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15791917?tool=bestpractice.bmj.com)
85. Niedermeyer J. Rapamycin for recurrent LAM following lung transplantation - a first experience. Paper presented at LAM Foundation Research Conference. Apr 2003; Cincinnati, OH.
86. Wienecke R, Fackler I, Akdeli N, et al. Effective treatment of TSC with rapamycin. Unpublished data presented at TSC Conference. Sep 2004; Cambridge, UK.

## Imagens



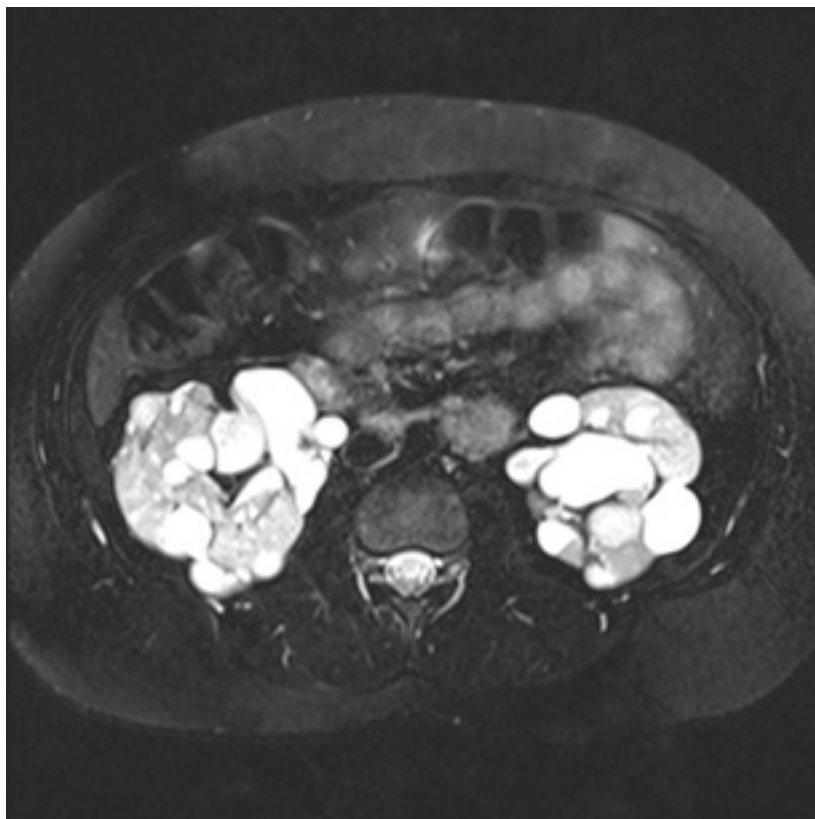
*Figura 1: Máculas hipomelanóticas e marcas de Shagreen*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



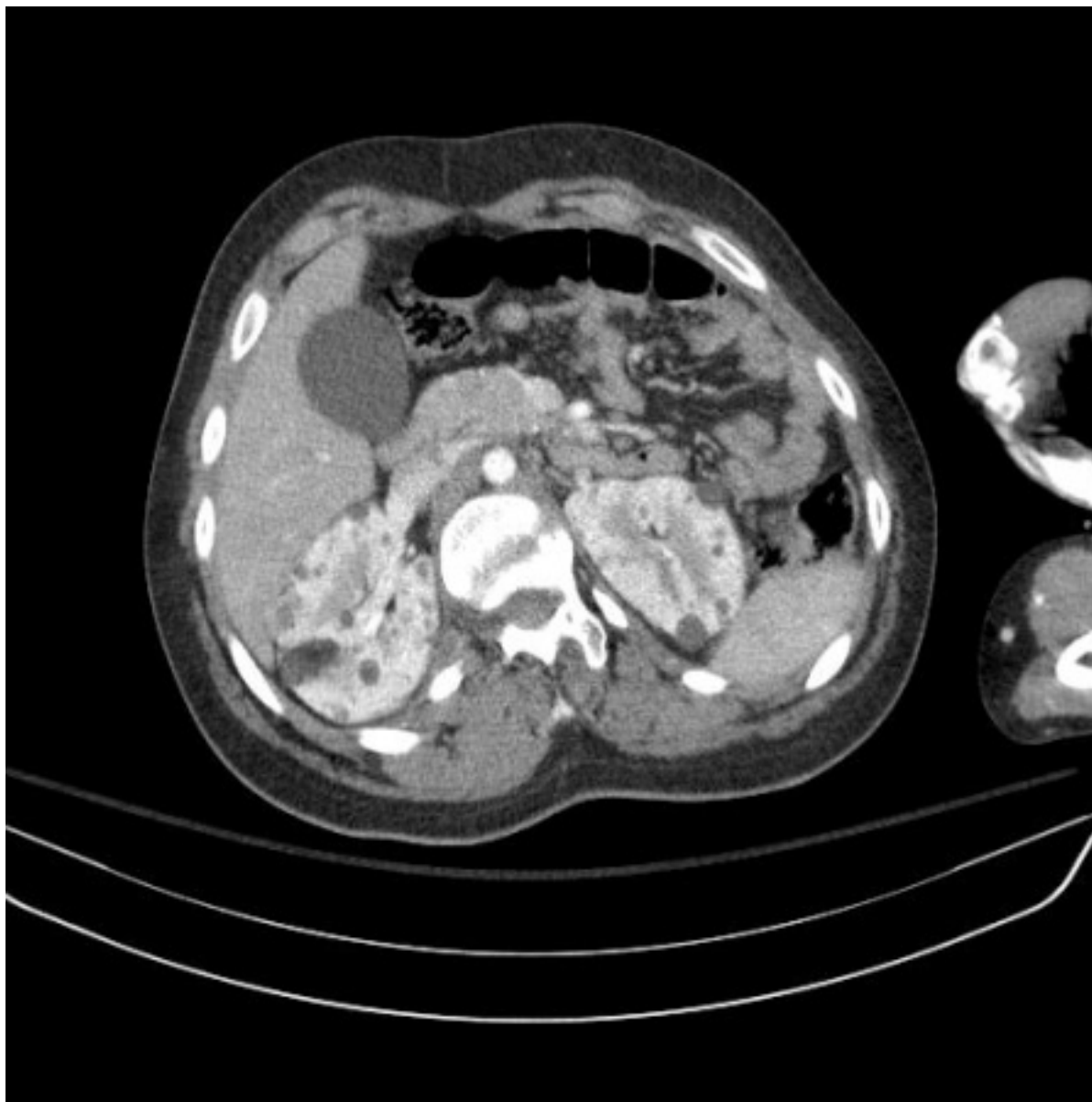
*Figura 2: Rabdomioma cardíaco na ressonância nuclear magnética (RNM) sagital em T1*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



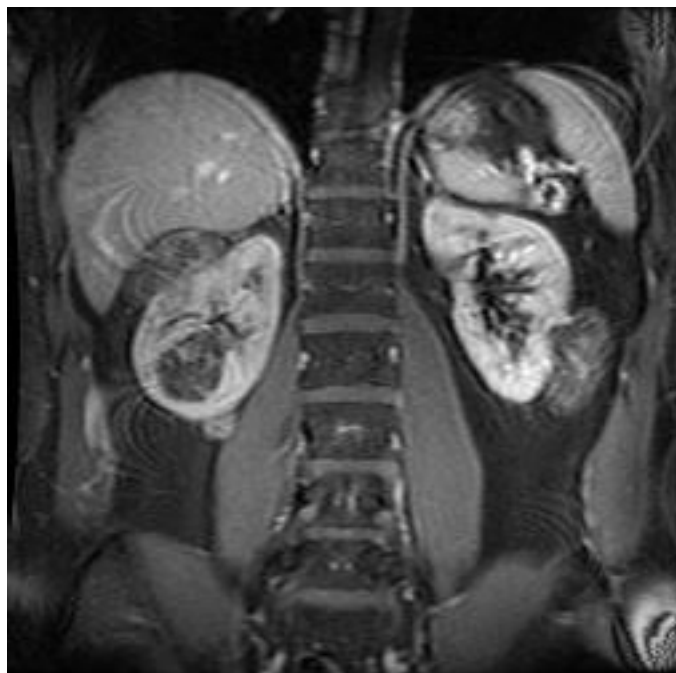
*Figura 3: Rins policísticos*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Figura 4: Múltiplos angiomiolipomas renais na tomografia computadorizada (TC) axial*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Figura 5: Múltiplos angiomiolipomas renais na ressonância nuclear magnética (RNM) coronal em T1*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



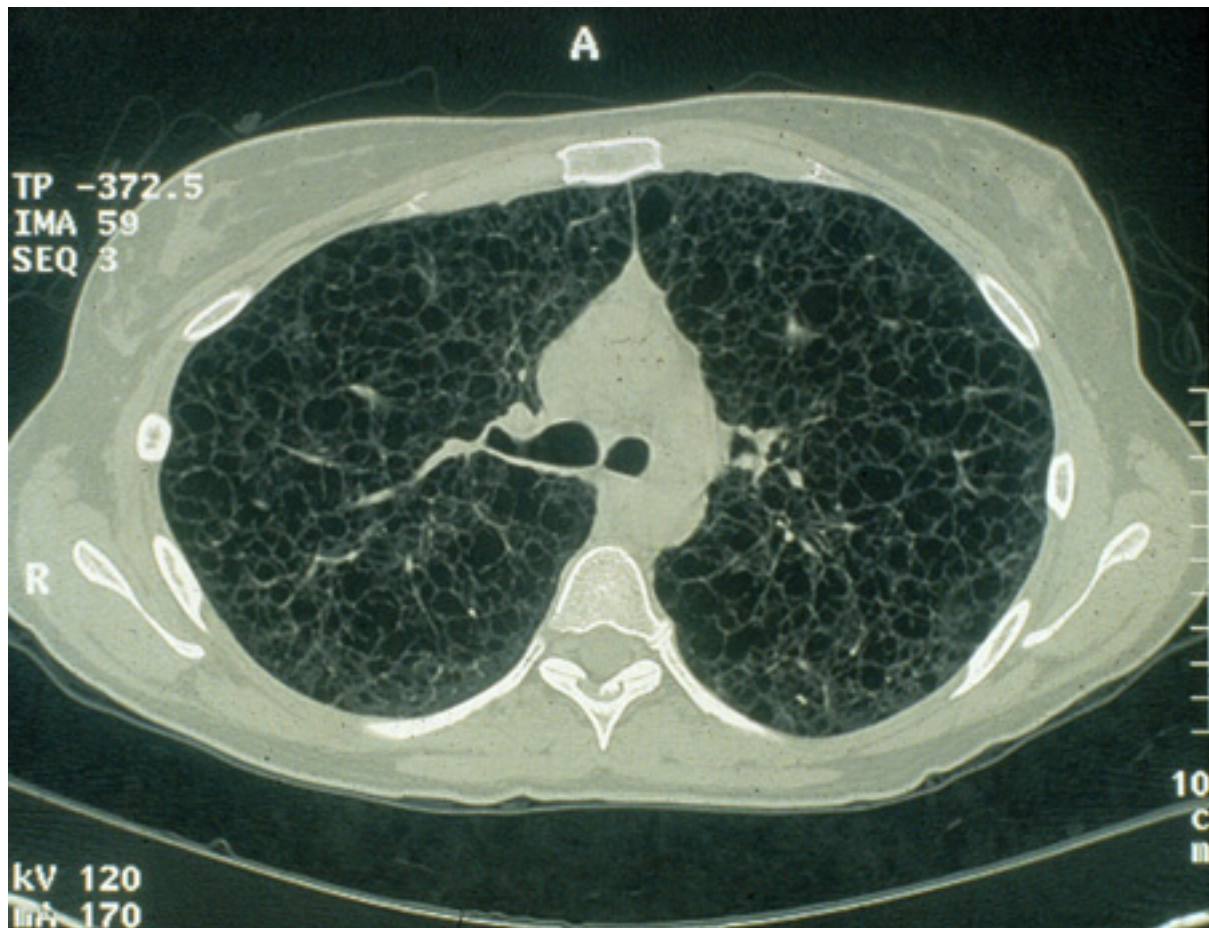


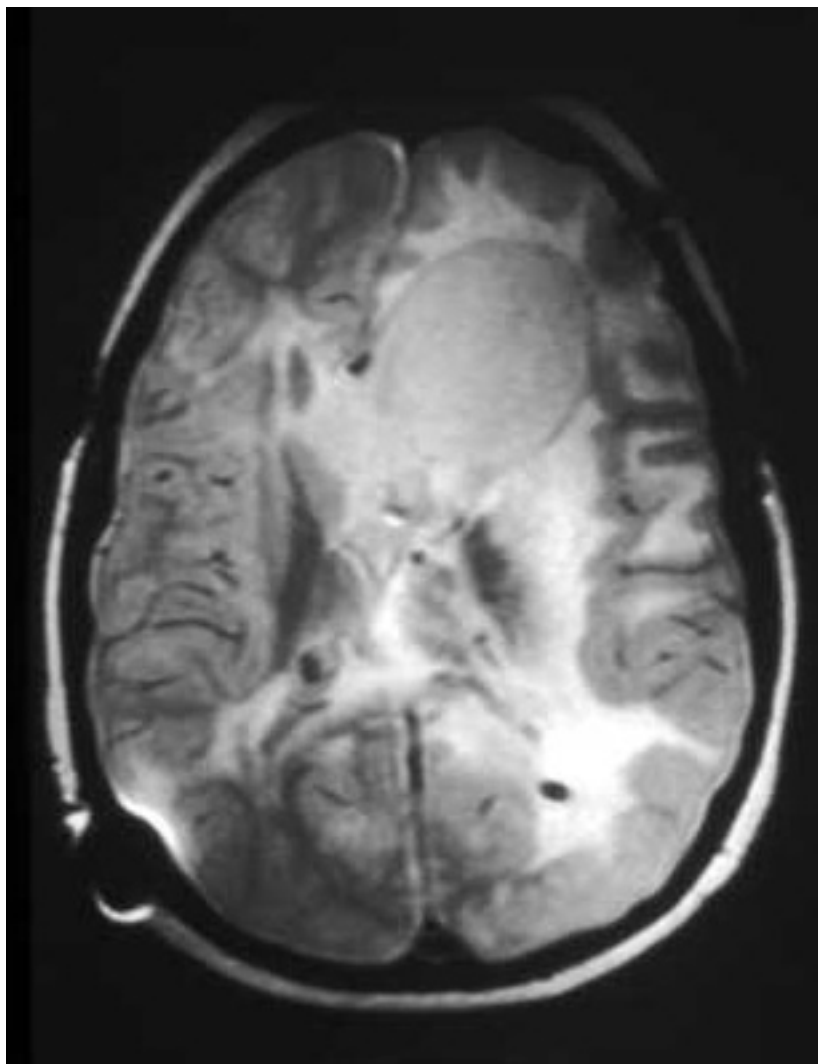
Figura 6: Lesões císticas na linfangioleiomiomatose (LAM) do pulmão em tomografia computadorizada (TC) axial

Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr



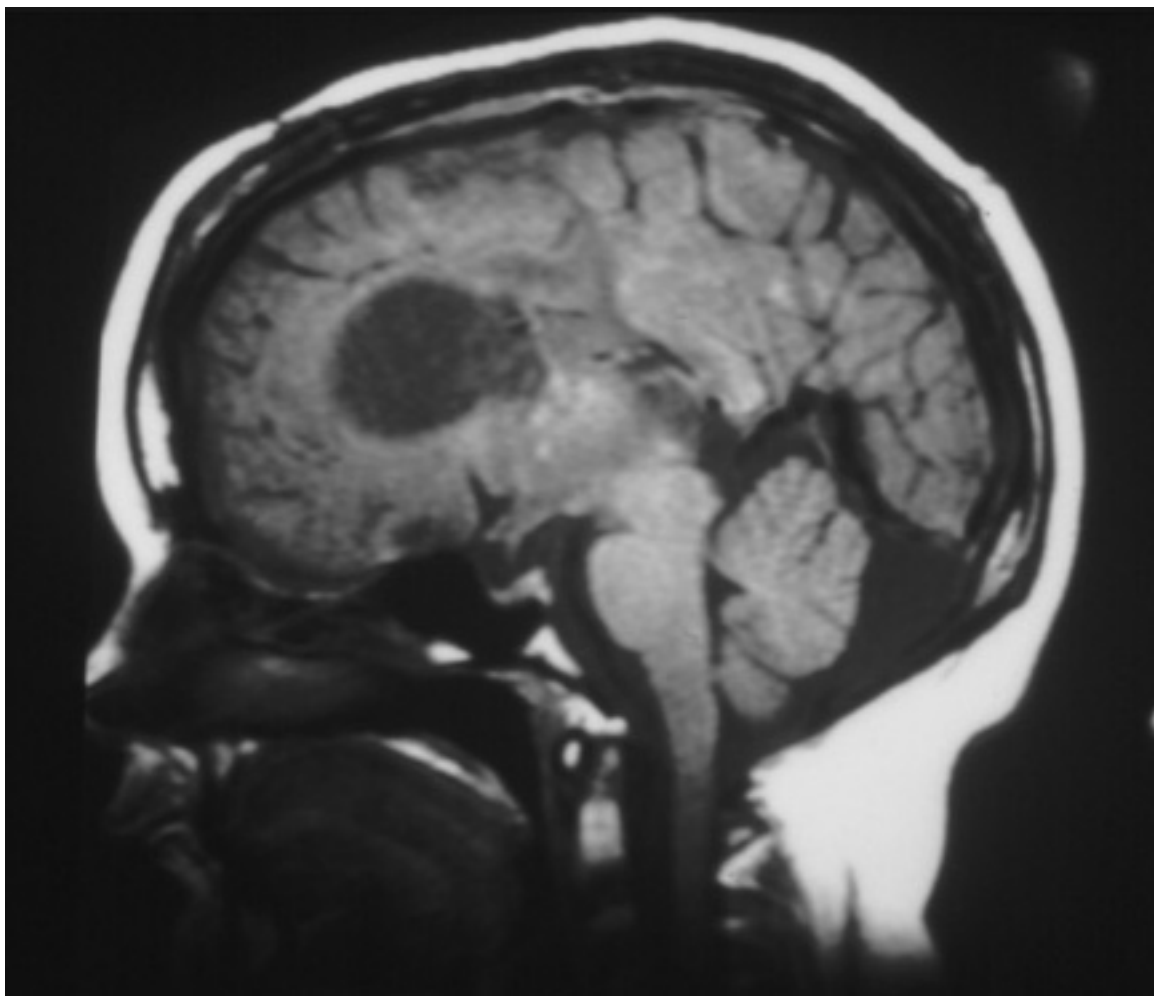
*Figura 7: Nódulos subependimários calcificados na tomografia computadorizada (TC)*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Figura 8: Grande astrocitoma subependimário de células gigantes na ressonância nuclear magnética (A-axial T2)*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Figura 9: Grande astrocitoma subependimário de células gigantes na ressonância nuclear magnética (B-sagital T1)*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Figura 10: Angiofibromas faciais*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*





*Figura 11: Fibroma ungueal*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*





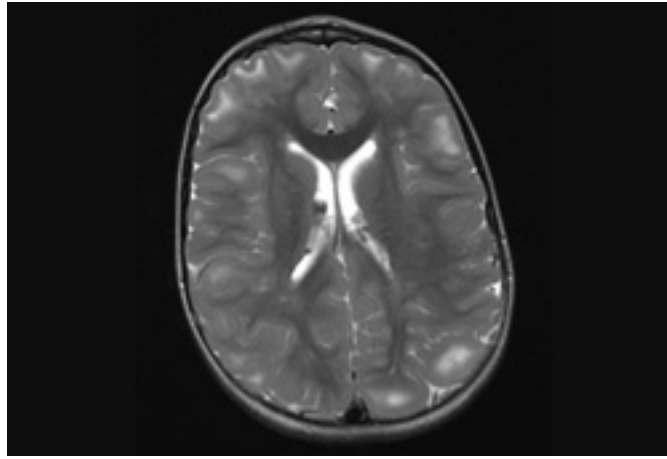
*Figura 12: Hamartoma retiniano*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Figura 13: Placa na testa*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*



*Figura 14: Nódulos subependimários e túberos corticais em imagem axial de ressonância nuclear magnética (RNM) em T2*

*Cortesia do Dr. Francis J. DiMario Jr*

## Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

### Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

### Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

### Fale conosco

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Francis J. DiMario Jr, MD, MA, FAAP**

---

Professor of Pediatrics and Neurology

University of Connecticut School of Medicine, Associate Chair for Academic Affairs and Faculty Development, Department of Pediatrics, Academic Chief Emeritus, Division of Pediatric Neurology, Connecticut Children's Medical Center, Hartford, CT

Declarações: FJD is an author of a number of references cited in this topic.

### // Pares revisores:

#### **Robert Robinson, MBBS, MA, MRCP, PhD**

---

Consultant Paediatric Neurologist

Great Ormond Street Hospital, London, UK

Declarações: RR declares that he has no competing interests.

#### **David Neal Franz, MD**

---

Professor of Pediatrics and Neurology

Director, Tuberous Sclerosis Clinic, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH

Declarações: DNF declares that he has no competing interests.