

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANA KAROLINA FERREIRA GONÇALVES ROMANO

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS EM PACIENTES COM ESCLEROSE TUBEROSA
ACOMPANHADOS PELO SERVIÇO DE NEUROLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE
CLÍNICAS (UFPR)

CURITIBA 2020

ANA KAROLINA FERREIRA GONÇALVES ROMANO

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS EM PACIENTES COM ESCLEROSE TUBEROSA
ACOMPANHADOS PELO SERVIÇO DE NEUROLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE
CLÍNICAS (UFPR)

Artigo apresentado ao Programa de Especialização em Dermatologia Pediátrica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a conclusão do curso.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Kerstin Taniguchi Abagge

CURITIBA 2020

Artigo elaborado conforme as normas da Revista Paulista de Pediatria

Título: Manifestações cutâneas em pacientes com Esclerose Tuberosa acompanhados pelo serviço de Neurologia Pediátrica do Hospital de Clínicas (UFPR).

Title: Cutaneous manifestations in patients with Tuberous Sclerosis followed by the Pediatric Neurology Service of Hospital de Clínicas (UFPR).

Autores:

1- Ana Karolina Ferreira Gonçalves Romano – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5298-8917>

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba - Brasil

2- Kerstin Taniguchi Abagge – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9824-2459>

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba – Brasil

Autor correspondente: Ana Karolina Ferreira Gonçalves Romano. Endereço: Rua Manoel Eufrazio, 1231, apartamento 709 torre A, Juvevê, Curitiba, Paraná, Brasil, 80540-010. Telefone: (67)8405-6626.

E-mail: ana_karolzinha8@hotmail.com

Declaração de conflito de interesse: Nada a declarar.

Fonte financiadora do projeto: O estudo não recebeu financiamento.

Número total de palavras: 1770

Número total de tabelas: 4

Número total de gráficos: 0

Número total de figuras: 2

Resumo

Objetivo: O objetivo geral deste estudo é traçar o perfil dos pacientes com diagnóstico de Complexo Esclerose Tuberosa o Serviço de Neurologia Pediátrica do Hospital das Clínicas (UFPR) e descrever as manifestações cutâneas iniciais e o tempo entre seu aparecimento e o diagnóstico, bem como a presença de manifestações em outros órgãos ou sistemas.

Métodos: Estudo observacional, transversal e descritivo. Foram avaliados os pacientes portadores de Complexo Esclerose Tuberosa acompanhados no serviço de Neurologia Pediátrica do Hospital de Clínicas (UFPR). Os dados obtidos foram dispostos graficamente numa planilha de dados do Microsoft Excel® e analisados pelos softwares de análises estatísticas JMP.

Resultados: Todos os pacientes apresentavam alguma manifestação cutânea, em ordem decrescente de frequência: máculas hipocrômicas e angiofibromas/placa fibrosa (94%), fibromas ungueais e placas de Shagreen (58%), lesões cutâneas tipo “confete” (74%) e fibroma intraoral (22%). A manifestação cutânea mais precoce foi a mácula hipocrômica, que ocorreu em 23 pacientes (72,2%) de maneira isolada e, associada à placa cefálica, em 5 pacientes (16,1%). A mediana das idades das primeiras manifestações cutâneas foi de 5 meses (0 – 9 anos). Já a mediana das idades no momento do diagnóstico foi de 2 anos (pré-natal – 10 anos). Além das manifestações cutâneas, todos os pacientes apresentavam acometimento em algum outro órgão ou sistema.

Conclusões: Todos os pacientes avaliados apresentavam pelo menos uma manifestação cutânea e, em quase metade deles, elas já estavam presentes ao nascimento, o que demonstra a importância da identificação precoce destas lesões pelo pediatra, que poderá monitorá-las, encaminhar para a avaliação multidisciplinar para a confirmação precoce do diagnóstico e instituição do tratamento mais adequado.

Abstract

Objective: The general objective of this study is to outline the profile of patients diagnosed with Tuberous Sclerosis Complex at the Pediatric Neurology Service of Hospital das Clínicas (UFPR), and to describe the initial skin manifestations, the time between its appearance and the diagnosis, as well as the presence of manifestations in other organs or systems.

Methods: Observational, cross-sectional and descriptive study. Patients with Tuberous Sclerosis Complex monitored at the Pediatric Neurology Service of Hospital de Clínicas (UFPR) were evaluated. The data obtained were displayed graphically in a Microsoft Excel® data spreadsheet and analyzed by JMP statistical analysis software.

Results: All patients had some cutaneous manifestation, in decreasing order of frequency: hypochromic macules and angiofibromas / fibrous plaque (94%), nail fibroids and Shagreen plaques (58%), “confetti” skin lesions (74%) and intraoral fibroma (22%). The earliest skin manifestation was the hypochromic macula, which occurred in 23 patients (72.2%) in isolation and, associated with the cephalic plaque, in 5 patients (16.1%). The median age of the first cutaneous manifestations was 5 months (0 - 9 years). The median age at diagnosis was 2 years (prenatal - 10 years). In addition to skin manifestations, all patients had involvement in some other organ or system.

Conclusions: All patients evaluated had at least one cutaneous manifestation and, in almost half of them, they were already present at birth, which demonstrates the importance of early identification of these lesions by the pediatrician, who can monitor them, refer them to the multidisciplinary evaluation for early confirmation of diagnosis and institution of the most appropriate treatment.

Introdução

O Complexo Esclerose Tuberosa (CET) é uma síndrome neurocutânea autossômica dominante, cujas manifestações clínicas variam significativamente entre os indivíduos afetados.¹ Os critérios diagnósticos para CET foram estabelecidos em 1998, na primeira Conferência Internacional de Consenso da Esclerose Tuberosa. Em 2012, na segunda conferência, realizada em Washington, DC, esses critérios foram revisados com o objetivo de apresentar recomendações para o diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos pacientes.² De acordo com a primeira conferência de 1998, o diagnóstico clínico incluía 11 critérios maiores e 9 menores. Os novos critérios clínicos incluem 11 critérios maiores e 6 menores (Tabela 1).³

Os dois genes responsáveis pelos casos de CET foram identificados antes de 1998, mas os testes moleculares não estavam amplamente disponíveis na época. Atualmente, a identificação de uma mutação patogênica no gene *tuberous sclerosis complex 1* (TSC1) ou no gene TSC2 é critério diagnóstico independente.³ Os achados clínicos mais comuns são hamartomas de pele, cérebro, rins, pulmão e coração.^{3,4} Para o diagnóstico clínico definitivo de CET, é necessário que o indivíduo apresente duas características principais ou uma principal e duas secundárias (Tabela 1).⁵

As manifestações dermatológicas devem ser bem conhecidas pelos pediatras, já que elas ocorrem em mais de 90% dos pacientes e compreendem 4 dos 11 critérios diagnósticos maiores e 3 dos 6 menores. Os achados cutâneos incluem máculas hipocrômicas, angiofibromas ou placa cefálica fibrosa, fibromas ungueais, placas de Shagreen, lesões cutâneas tipo “confete”, defeitos puntiformes no esmalte dentário e fibromas intraorais.⁶ Eles são bastante evidentes e podem levar a uma primeira suspeita de CET, o que permite o diagnóstico mais precoce e avaliação por equipe multidisciplinar, uma vez que o acometimento é multissistêmico, com possibilidade de associação com hamartomas cardíacos, pulmonares, renais e alterações neurológicas.⁷

O objetivo geral deste estudo é traçar o perfil dos pacientes com diagnóstico de Complexo Esclerose Tuberosa do serviço de Neurologia pediátrica do Hospital das Clínicas (UFPR) e descrever as manifestações cutâneas iniciais, bem como o tempo entre seu aparecimento e o diagnóstico e a existência de comprometimento de outros órgãos e sistemas.

Material e métodos

Estudo do tipo observacional, transversal e descritivo. A população fonte de estudo foram 31 pacientes portadores de CET, com base nos critérios diagnósticos para esclerose tuberosa definidos no consenso da Esclerose Tuberosa de 2012, acompanhados no serviço de neurologia pediátrica do Hospital de Clínicas (UFPR) e avaliados pela dermatologia no período de junho a agosto de 2020, com idade de 2 a 39 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico durante a infância (0-10 anos), que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Cada paciente foi avaliado individualmente pela pesquisadora, por meio de protocolo específico, no qual foram coletadas as seguintes informações: anamnese completa, questionário formulado pela equipe de Neurologia Pediátrica adaptado para a Dermatologia Pediátrica, exame dermatológico completo e documentação fotográfica quando permitido pelo paciente ou seu responsável legal. (Anexo 1).

Os dados obtidos foram dispostos graficamente numa planilha de dados do Microsoft Excel® e analisados pelos softwares de análises estatísticas JMP.

Resultados

Dos 31 pacientes avaliados, dezesseis (52%) eram do sexo masculino e apenas um tinha história familiar de Esclerose Tuberosa. Todos apresentavam alguma manifestação cutânea, as quais são demonstradas na Tabela 2, em ordem decrescente de frequência: máculas hipocrômicas e angiofibromas/placa fibrosa (94%), fibromas ungueais e placas de Shagreen (58%), lesões cutâneas tipo “confete” (74%) e fibroma intraoral (22%).

A manifestação cutânea mais precoce (Tabela 3) foram as máculas hipocrômicas, que ocorreram em 23 pacientes (72%) de maneira isolada, estando associadas à placa cefálica em 5 deles (16%). A hipocromia em “confete” e a placa cefálica isolada foram menos frequentes (6% e 3%, respectivamente). A mediana das idades das primeiras manifestações cutâneas foi de 5 meses (0 – 9 anos). Treze pacientes

(42%) apresentavam manifestações cutâneas já ao nascimento. Já a mediana das idades no momento do diagnóstico foi de 2 anos (pré-natal – 10 anos).

Além das manifestações cutâneas, todos os pacientes apresentavam acometimento em algum outro órgão ou sistema (Tabela 4). Todos os pacientes (100%) tinham pelo menos uma manifestação neurológica, 12 pacientes (39%) apresentavam manifestação renal, 11 pacientes (35%) manifestação cardíaca e 3 pacientes (10%) comprometimento pulmonar.

Discussão

Todos os pacientes avaliados apresentavam pelo menos uma manifestação cutânea e em quase metade deles, elas já estavam presentes ao nascimento, o que demonstra a importância da identificação precoce destas lesões pelo pediatra, que poderá monitorá-las e avaliar os demais órgãos e sistemas, caso o diagnóstico seja confirmado. Randle (2017) e Garcia et al. (2016) relatam a presença de manifestações cutâneas em aproximadamente 95% dos casos de CET.^{4,8} Este dado é semelhante ao encontrado no presente estudo, onde 100% dos pacientes apresentavam hamartomas cutâneos no momento da avaliação.

As máculas hipocrômicas são lesões assimétricas, caracteristicamente em formato de folha (Figura 1-A). Para serem incluídas como critério diagnóstico, devem estar presentes pelo menos três máculas hipocrômicas, cada uma com mais de 5 mm de diâmetro.^{2,9} De acordo com Northrup et al. (2012), são observadas em cerca de 90% dos indivíduos com CET, e geralmente aparecem no nascimento ou na infância.³ Neste estudo, as máculas hipocrômicas ocorreram em 30 pacientes (97%) como primeiras manifestações cutâneas e 29 (94%) as apresentavam no momento da avaliação.

Angiofibromas faciais são caracterizados por lesões papulonodulares que ocorrem em cerca de 75% dos indivíduos com CET e, para serem incluídas como critério diagnóstico, devem estar presentes três ou mais angiofibromas (Figura 1-B).^{2,3} Já as placas cefálicas fibrosas são placas firmes e elevadas, observadas em cerca de 25% dos pacientes com CET (Figura 1-C).² No presente estudo, essas lesões ocorreram em 6 pacientes (19,3%) como primeira manifestação cutânea e, em 29 pacientes (94%), as lesões foram observada no momento do exame físico.

Placas de Shagreen são placas assimétricas, de coloração eritematosa a acastanhada, de superfície irregular e textura semelhante a casca de laranja (Figura 1-D).¹⁰ Localizadas na região lombossacra, normalmente aparecem na primeira década de vida e são observadas em 50% dos indivíduos com CET.^{4,9} Elas foram observadas em 18 (58%) dos pacientes avaliados.

Fibromas ungueais são hamartomas de tecido conjuntivo que comumente se originam na matriz ungueal, apresentam-se como proliferações avermelhadas, polipoides e podem produzir um sulco longitudinal na placa ungueal devido à compressão da matriz (Figura 1-E).¹¹ Podem ser periungueais ou subungueais, e para serem incluídos como critério diagnóstico, devem estar presentes múltiplos fibromas ungueais, uma vez que também podem ser induzidos por trauma, mas neste caso geralmente são solitários. Estão presentes em aproximadamente 50% dos pacientes com CET,^{9,11} número similar ao encontrado no presente estudo, em que 58% dos pacientes apresentaram fibromas ungueais.

Lesões cutâneas em “confete” são máculas hipocrômicas de 1 a 3 mm disseminadas em várias regiões do corpo, principalmente braços e pernas e sua frequência varia de 3 a 58% dos pacientes com CET (Figura 1-F).³ Neste estudo, estas lesões foram observadas em 2 pacientes (6%) como primeiras manifestações cutâneas e em 23 (74%) no momento da avaliação.

Os fibromas intraorais foram vistos em 7 pacientes (22%) nesta avaliação. Eles são tumores benignos que apresentam superfície lisa, aspecto nodular, cor semelhante à da mucosa, medindo até 2 cm de diâmetro, de consistência dura e base sésil (Figura 1-G).^{12,13} Podem ser encontrados na mucosa labial, língua e gengiva, e ocorrem em cerca de 20 a 50% dos indivíduos com CET.²

Os critérios diagnósticos neurológicos incluem displasias corticais, nódulos endimários (SEN) e astrocitomas subependimários de células gigantes (SEGA).¹ Displasias corticais ocorrem quando um grupo de neurônios não consegue migrar para a área adequada do cérebro durante o desenvolvimento, formando tubérculos, SEN e SEGA são histologicamente semelhantes, sendo que o SEGA normalmente surge de um SEN prévio, especialmente perto do forame de Monro.^{3,14} Embora benignos e de crescimento normalmente lento, eles podem causar comprometimento neurológico grave.³

A causa mais frequente e significativa de morbidade no CET é a epilepsia, que afeta de 80 a 90% dos pacientes.^{3,15} Chu-Shore (2010) relata que a probabilidade de pacientes com CET desenvolverem epilepsia após apresentar uma única crise é de quase 100%, e que pacientes com início

das convulsões antes dos 3 anos de idade são mais propensos a apresentar comprometimento cognitivo.¹⁶ As manifestações psiquiátricas mais comuns observadas em associação com CET incluem distúrbios de neurodesenvolvimento, como distúrbios do espectro do autismo e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, além de transtornos depressivos e de ansiedade.¹⁷ No presente estudo observou-se que as manifestações neurológicas estavam presentes em todos os pacientes e tal frequência pode ser explicada pelo fato da população fonte derivar do ambulatório de neurologia pediátrica.

Manifestações renais foram observadas em 39% dos pacientes do estudo. São caracterizadas pela presença de angiomiolipomas e cistos renais.¹ Angiomiolipomas possuem incidência em torno de 50%, aparecem antes da adolescência, geralmente são bilaterais e assintomáticos.^{18,19} Cistos renais são comuns em idosos, mas pacientes com CET apresentam maior incidência de múltiplos cistos renais quando comparados à população em geral.² É muito importante monitorar as manifestações renais, uma vez que são consideradas a principal causa de mortalidade em pacientes com CET, mesmo que complicações hemorrágicas sejam raras antes dos 18 anos.^{20,21}

Rabdomiomas cardíacos são caracterizados pela proliferação benigna de miócitos cardíacos e representam a manifestação neonatal clássica da doença cardíaca na CET, muitas vezes de detecção antenatal, são raramente observados em indivíduos não afetados pela CET e podem obstruir a entrada ou a saída das câmaras cardíacas.^{3,22} Podem ser detectados por ultrassonografia no pré-natal em 22% dos pacientes, levando ao diagnóstico pré-natal de "possível CET", e geralmente desaparecem na infância de forma espontânea.^{23,24} Neste estudo 35% dos pacientes apresentaram rabdomioma cardíaco, e todos tiveram regressão espontânea.

Linfangioleiomiomatose (LAM) representa uma doença pulmonar cística que pode resultar em limitação significativa da função pulmonar, cujas apresentações mais comuns são dispneia e pneumotórax.⁴ Embora a incidência e prevalência exatas de LAM permaneçam indefinidas, as estimativas atuais sugerem uma prevalência mundial de 3,4 a 7,8 por milhão de mulheres.²⁵ Com base nesta possível prevalência, estima-se que 30% das mulheres com CET desenvolvem LAM e que esta taxa em homens com CET varia de 10 a 38%, sendo que LAM esporádico em homens é raro.^{26,27}

Os resultados deste estudo demonstram a importância da detecção precoce do CET pelo pediatra e a atenção que deve ser dada aos sutis sinais cutâneos, os quais muitas vezes são a primeira manifestação

clínica, uma vez que o acometimento é mustisistêmico e a detecção e intervenção precoce das alterações neurológicas e em outros órgãos é importante para diminuir a morbi/mortalidade relacionada à doença.

Atualmente há estudos que indicam a rapamicina tópica, medicamento com propriedades imunossupressoras e antiproliferativas, como uma possível opção de tratamento para as manifestações cutâneas da CET, principalmente para os angiofibromas.²⁸ Okanishi et al. (2020) relataram a eficácia da rapamicina tópica para os angiofibromas, as placas fibrosas e as máculas hipopigmentadas em crianças com CET, as quais apresentavam pele quase normal após alguns meses de tratamento.²⁹ Dentre os pacientes avaliados, sete estão em uso da rapamicina tópica, com resultados promissores (Figura 2).

Tabela 1 - Critérios diagnósticos do Complexo de Esclerose Tuberosa

Critérios Maiores	Critérios Menores
1. Máculas hipocrômicas (≥ 3 , ≥ 5 mm de diâmetro)	1. Lesões cutâneas tipo "confete"
2. Angiofibromas (≥ 3) ou placa cefálica fibrosa	2. Defeitos puntiformes no esmalte dentário (≥ 3)
3. Fibromas ungueais (≥ 2)	3. Fibromas intraorais (≥ 2)
4. Placas de Shagreen	4. Mancha acrômica na retina
5. Hematomas múltiplos da retina	5. Cistos renais múltiplos
6. Displasias corticais	6. Hamartomas não renais
7. Nódulos subependimários	
8. Astrocitoma subependimário de células gigantes	
9. Rabdomioma cardíaco	
10. Linfangioleiomiomatose	
11. Angiomiolipomas (≥ 2)	

Tabela 2 - Manifestações cutâneas presentes durante avaliação

	Quantidade	%
Angiofibroma ou Placa cefálica fibrosa	29	94%
Máculas Hipocrômicas	29	94%
Lesões tipo "confete"	23	74%
Fibroma Ungueal	18	58%
Placa de Shagreen	18	58%
Fibroma intraoral	7	22%

Tabela 3 - Primeiras manifestações cutâneas

	Quantidade	%
Mácula Hipocrômica	23	74%
Mácula Hipocrômica + Placa Cefálica	5	16%
Mácula Hipocrômica + “confete”	2	6%
Placa Cefálica	1	3%

Tabela 4 - Acometimento em outro órgão ou sistema

	Quantidade	%
SNC	31	100%
Renal	12	39%
Cardíaco	11	35%
Pulmonar	3	10%

Figura 1 - Manifestações Cutâneas



Figura 2 - Evolução após tratamento com Rapamicina



Referências:

1. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology*. 49(4), p. 255-266
2. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNP, Rivitti, MCM. Tuberous Sclerosis Complex: review based on new diagnostic criteria. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 93(3), p. 323-331, 2018.
3. 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. *Pediatric Neurology*. 49(4), p. 243-254. Oct 2013.
4. Randle S. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr Ann*. 2017; 46: e166-e171.
5. Belousova ED, Dorofeeva MY, Pivovarova AM, Katusheva OV. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *Zhurnal Neyrologii i Psikhiatrii Imeni S. S. Korsakova*. 115(10), p. 89-95, 2015.
6. Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, Hirata H, Osuga K, Kagitani-Shimono K, Nonomura N. Tuberous Sclerosis Complex: recent advances in manifestations and therapy. *International Journal of Urology*; 24 (9): p. 681-691.
7. Curatolo P, Moavero R, Roberto D, Graziola F. Genotype/Phenotype correlations in Tuberous Sclerosis Complex. *Seminars in pediatric neurology*. 22(4), p. 259-273.
8. Garcia NG, de Carlo ML, Oliveira DT, Soares CT, Ribeiro Junior NV, Sperandio FF, Hanemann JÁ. Tuberous Sclerosis with severe cutaneous manifestation and multiples facial angiofibromas. *Head Neck Parhology*. 10(4), p. 543-546, Dec 2016.
9. Ebrahimi-Fakhari D, Meyer S, Vogt T, Pfoehler C, Müller CSL. Dermatological manifestations of tuberous sclerosis compmex (TSC). *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 15(7), p. 695-700, 2017.
10. Cardis MA, DeKlotz CMC. Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex and the paediatrician's role. *Arch Dis Child*. 2017 Sep;102(9):858-863.
11. Rich P. Overview of nail disorders. UpToDate. 2019.

12. de Santana Santos T, Martins-Filho PR, Piva MR, de Souza Andrade ES. Focal fibrous hyperplasia: A review of 193 cases. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014 Sep;18(Suppl 1):S86-9
13. Valério RA, Queiroz AM, Romualdo PC, Brentegani LG, Paula-Silva FWG. Mucocele and Fibroma: Treatment and Clinical Features for Differential Diagnosis. *Brazilian Dental Journal*, 24(5): 537-541. Oct 2013
14. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, de Vries PJ, Feucht M, Fladrowski C, Gislimberti G, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Nabbout R, O'Callaghan F, Benedik MP, Qin J, Marques R, Sander V, Sauter M, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC; TOSCA consortium and TOSCA investigators. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jan 5;12(1):2.
15. Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D Amato L, d'Augères GB, de Vries PJ, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen A, Kingswood JC; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open.* 2018 Dec 21;4(1):73-84.
16. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2010 Jul;51(7):1236-41.
17. DeVries PJ, Whittemore, VH, Leclezio L, Byars, AW, Dunn D, Ess KC, Hook D, King BH, Sahin M, Jansen A. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatric Neurology.* 52(1), p. 25-35. Jan 2015.
18. Ariceta G, Buj MJ, Furlano M, Martínez V, Matamala A, Morales M, Robles NR, Sans L, Villacampa F. TORra, R. Estudio clínico y genético de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Revista Chilena de Pediatría*, Santiago, 2017. V. 88, n. 1, p. 41-49.
19. Rodrigues DA, Gomes CM, Costa IMC. Tuberous sclerosis complex. *Anais Brasileiros de Dermatologia.*, vol.87, n.2 pp.184-196. 2012.

20. Nair N, Chakraborty R, Mahajan Z, Sharma A, Sethi SK, Raina R. Renal Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex. *J Kidney Cancer VHL*. 27 de agosto de 2020; 7 (3): 5-19.
21. Cockerell I, Guenin M, Heimdal K, Bjørnvold M, Selmer KK, Rouvière O. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: patients' and parents' knowledge and routines for renal follow-up - a questionnaire study. *BMC Nephrol*. 2018 Feb 13;19(1):39.
22. Hilton RB, Prakash A, Romp RL, Krueger DA, Knilans TK. 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. *American Heart Association*. Nov 2014.
23. Fujimoto A, Okanishi T, Imai S, Ogai M, Fukunaga A, Nakamura H, Sato K, Obana A, Masui T, Arai Y, Enoki H. Establishment of a Regional Interdisciplinary Medical System for Managing Patients with Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *Sci Rep*. 2018 Nov 13;8(1):16747.
24. Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, von Kries R, Heinrich B, Ebrahimi-Fakhari D, Flotats-Bastardas M, Gortner L, Zemlin M, Meyer S. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jul 17;13(1):117.
25. Gupta N, Henske EP. Pulmonary manifestations in tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018 Sep;178(3):326-337. doi: 10.1002/ajmg.c.31638. Epub 2018 Jul 28.
26. Adriaensen, M. E. A. P. M., Schaefer-Prokop, C. M., Duyndam, D. A. C., Zonnenberg, B. A., & Prokop, M. Radiological evidence of lymphangioliomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clinical Radiology*, 66(7), 625–628. 2011
27. Ryu, J. H., Sykes, A.-M. G., Lee, A. S., & Burger, C. D. (2012). Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex. *Respiratory Medicine*, 106(11), 1586–1590.
28. 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.

29. Okanishi T, Fujimoto A, Enoki H, Ogai M. Early Sirolimus gel treatment may diminish angiofibromas and prevent angiofibroma recurrence in children with Tuberous Sclerosis Complex. *Frontiers in Medicine*, 7, 2020.

Anexo 1

Ficha de atendimento – Projeto Esclerose Tuberosa (Dermatopediatria)

(Desenvolvida por: Richartz, M., 2015 - Adaptado)

ID: _____

NOME: _____ DATA: _____

IDADE: _____ REG: _____

TELEFONE: _____ DN: _____

ENDEREÇO: _____

NOME DOS PAIS: _____

QP: _____

HMA:

Idade de início dos sintomas: _____ Idade do diagnóstico: _____

Sintomas iniciais : _____

HMP:

- Doenças: _____

- Internações _____

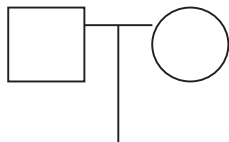
- Medicamentos em uso: _____

HMF

-HISTORIA POSITIVA PARA E.T. (grau de parentesco e idade): _____

- HISTÓRIA POSITIVA PARA DOENÇA NEUROLÓGICA: _____

- HEREDOGRAMA:



Antecedentes gestacionais e obstétricos

Tipo de parto: _____ Idade gestacional: _____

Intercorrências: _____

Apgar: _____

DNPM (idade):

Sustentou cabeça: _____ Sentou sem apoio: _____

Sentou com apoio: _____ Engatinhou: _____

Ficou de pé: _____ Andou: _____

Primeiras palavras com significado: _____

Controle de esfíncteres: _____

CHV (PROFISSÃO E ESCOLARIDADE DOS PAIS):

Mãe

Idade: _____ Escolaridade: _____ Profissão: _____

Pai:

Idade: _____ Escolaridade: _____ Profissão: _____

ESCOLARIDADE DO PACIENTE: série: _____

- REGULAR ESPECIAL REGULAR EM TURMA ESPECIAL
 NÃO ESTUDA

TRANSTORNO ESPECÍFICO DE APRENDIZAGEM: _____

REVISÃO DE SISTEMAS/ CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO:

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS

Exames (com data):

TC/RM _____

EEG _____

TUBEROSIDADE CORTICAL _____

LESÃO SUBCORTICAL _____

LINHAS DE MIGRAÇÃO RADIAL NA SUBSTÂNCIA BRANCA _____

NÓDULO SUBBEPENDIMÁRIO _____

ASTROCITOMA SUBBEPENDIMÁRIO _____

HIDROCEFALIA _____

EPILEPSIA _____

OUTROS _____

HISTÓRIA DE CRISES CONVULSIVAS _____

TRATAMENTOS REALIZADOS _____

ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS E ODONTOLÓGICAS

Exames/ consulta com especialista (com data): _____

ANGIOFIBROMA FACIAL (presença de ≥ 3 lesões) _____

PLACA CEFÁLICA FIBROSA (presença de ≥ 3 lesões) _____

MÁCULAS HIPOCRÔMICAS (presença de ≥ 3 lesões, pelo menos com 5 mm) _____

LESÃO DO TIPO "CONFETE" _____

FIBROMA UNGUEAL (presença de ≥ 2 lesões) _____

SHAGREEN PATCH _____

FIBROMA INTRAORAL (presença de ≥ 2 lesões) _____

ALTERAÇÕES NO ESMALTE DENTÁRIO (presença de ≥ 3 dentes com alteração) _____

OUTROS _____

OBS: SE HOUVER
POLIOSE, A MESMA DEVE SER INCLUIDA NA CONTAGEM DAS MACULAS HIPOCROMICAS.

ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS

Exames/ consulta com especialista (com data): _____

HAMARTOMA RETINA

ACROMIA/ HIPOPIGMENTAÇÃO DE RETINA

OUTROS _____

ALTERAÇÃO CARDÍACA

Exames/ consulta com especialista (com data): _____

RABDOMIOMA

OUTROS _____

ALTERAÇÃO RENAL

Exames/ consulta com especialista (com data): _____

ANGIOMIOLIPOMAS

CISTOS

OUTROS _____

ALTERAÇÃO PULMONAR

Exames/ consulta com especialista (com data): _____

LINFANGIOLEIOMIOMATOSE

OUTROS _____

OUTRAS ALTERAÇÕES

OBSERVAÇÕES DO EXAME

AVALIAÇÃO COGNITIVA (qual distúrbio / grau de comprometimento - prontuário):