

Diagnóstico precoce de esclerose tuberosa em recém-nascido com opsoclônus: relato de caso

Ealy diagnosis of tuberous sclerosis in a newborn with opsoclonus: a case report

Bruno Antunes Contrucci¹, Gustavo Rogério Pinato¹, Augusto Oliveira Silva¹, Bruno Barboza de-Oliveira¹, Jordana Bueno Resende², Debora de Cássia Tomaz Fernandes², Regina Célia Ajeje Pires de-Albuquerque²

¹Hospital da Criança e Maternidade/Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (HCM/FAMERP), Departamento de Pediatria - São José do Rio Preto - São Paulo - Brasil

²Hospital da Criança e Maternidade/Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (HCM/FAMERP), Departamento de Neurologia Pediátrica - São José do Rio Preto - São Paulo - Brasil

Palavras-chave:

Esclerose Tuberosa. Síndromes Neoplásicas Hereditárias. Síndromes Neurocutâneas. Epilepsia. Manifestações Neurocomportamentais. Transtornos da Motilidade Ocular.

Keywords:

Tuberous Sclerosis. Hereditary Neoplastic Syndromes. Neurocutaneous Syndromes. Epilepsy. Neurobehavioral Manifestations. Ocular Motility Disorders.

Resumo

Classificada como síndrome neurocutânea, a esclerose tuberosa é caracterizada pela formação de hamartomas, de forma multissistêmica, decorrente de alteração gênica de supressores tumorais. A presença de crises convulsivas devido a alterações variadas em sistema nervoso central, lesões dermatológicas hipocrômicas, rhabdomiomas cardíacos e, raramente, alterações de motricidade ocular, são possíveis apresentações fenotípicas da esclerose tuberosa. O diagnóstico é realizado a partir da presença de critérios clínicos e/ou teste genético, ocorrendo, geralmente, na idade pré-escolar, sendo pouco relatada em neonatos a partir de sinais e sintomas clínicos. Os autores relataram o diagnóstico precoce em recém-nascido com apresentação clínica inicial de forma não habitual e pouco relatada na literatura, com opsoclônus associados a pequenas máculas hipocrômicas. Após exames complementares, evidenciaram-se nódulos cardíacos, túberes corticais e subcorticais. Confirmado o diagnóstico durante o primeiro mês de vida, foi possível permitir o acompanhamento multidisciplinar e periódico do paciente, havendo impacto direto na qualidade de vida de todo o contexto familiar. O manejo de tal condição clínica é dependente de centro especializado para atender necessidades psicossociais dos pacientes, famílias e cuidados, além de realização de exames regulares para avaliar a progressão de lesões intrínsecas à esclerose tuberosa.

Abstract

Classified as a neurocutaneous syndrome, tuberous sclerosis is characterized by the formation of hamartomas, in a multisystemic way, resulting from gene alteration of tumor suppressors. The presence of seizures due to various changes in the central nervous system, hypochromic skin lesions, cardiac rhabdomyomas and, rarely, changes in ocular motricity, are possible phenotypic presentations of tuberous sclerosis. The diagnosis is made based on the presence of clinical criteria and/or genetic testing, usually occurring at preschool age, and is rarely reported in neonates based on clinical signs and symptoms. The authors reported an early diagnosis in a newborn with an unusual initial clinical presentation, which is rarely reported in the literature, with opsoclonus associated with small hypochromic macules. After complementary exams, cardiac nodules, cortical and subcortical tubes were evidenced. Once the diagnosis was confirmed during the first month of life, it was possible to allow the multidisciplinary and periodic follow-up of the patient, with a direct impact on the quality of life of the entire family context. The management of such a clinical condition depends on a specialized center to meet the psychosocial needs of patients, families and care, in addition to performing regular exams to assess the progression of lesions intrinsic to tuberous sclerosis.

INTRODUÇÃO

O sistema oculomotor do neonato a termo e saudável é imaturo ao nascimento, apresentando aferências e eferências de um complexo sistema de múltiplas redes neurais, tanto corticais quanto subcorticais. Os movimentos oculares apresentados nessa faixa etária são involuntários, não ordenados e com uma grande variabilidade nos padrões de apresentação.¹

Logo após o nascimento, é possível distinguir movimentos imaturos de padrões anormais. O opsoclônus, definido como movimentos oculares disfuncionais, de forma multidirecionais, hipercinético e de grande amplitude, esporádicos ou contínuos, pode estar relacionado à alteração estrutural de sistema nervoso, seja central ou periférico, relacionado à integração do sistema oculomotor.¹

A presença de alterações na motricidade ocular pode representar condições clínicas que afetam, de forma direta ou indiretamente, todo o complexo sistema envolvido na oculomotricidade. Dentro da grande variabilidade clínica e de forma não habitual, a esclerose tuberosa, por exemplo, pode-se apresentar com movimentos oculares anormais como um de seus sinais e sintomas, apesar de raramente ser relatado na literatura.¹⁻³

Caracterizada como doença genética autossômica dominante com penetrância variável, os principais genes envolvidos são *TSC1* e *TSC2* (*tuberous sclerosis complex*), os quais estão relacionados à supressão tumoral. O desenvolvimento de tumores, inicialmente benignos, principalmente no sistema nervoso central, pele, coração e rim, é intrínseco. Classicamente, é reconhecida por expressar-se com angiofibromas faciais, epilepsia de difícil controle e deficiência intelectual. Contudo, por ter expressão gênica variável, as alterações fenotípicas são diversas, como gravidade, idade de início e tecidos mais envolvidos e, conseqüentemente, sintomas e sinais.³⁻⁶

Devido às neoformações tumorais que se apresentam com crescimento contínuo e características disfuncionais, além do efeito compressivo de estruturas adjacentes, formam-se focos potencialmente epileptogênicos em um tecido neuronal em desenvolvimento. De acordo com a topografia, podem gerar quaisquer distúrbios de funções neuronais, entre elas a motricidade ocular.³⁻⁷ Porém, a suspeita clínica apresenta-se, na grande maioria das vezes, de forma tardia, em pré-escolares

ou escolares. Crises convulsivas de difícil controle, alterações comportamentais, associadas a lesões dermatológicas hipopigmentadas ou com alterações de relevo se configuram como apresentações típicas.^{8,9}

O diagnóstico de tal entidade nosológica é baseado em critérios clínicos mediante a presença de características subdivididas em maiores e menores. De acordo com a apresentação clínica, pode-se confirmar ou tornar possível o diagnóstico. A presença de alteração gênica em tecido não lesado, independentemente de sinais e sintomas, também confirma o diagnóstico. Não sendo possível confirmar mediante a suspeita, é indicado o seguimento para avaliação do surgimento de novos sintomas, pelo fato de a progressão dos sintomas ser variável.^{3-6,10,11}

Por ter acometimento multissistêmico, a terapêutica deve ser baseada em gerar qualidade de vida através do controle de sinais e sintomas apresentados pelo paciente, sendo o diagnóstico precoce a pedra angular no manejo clínico. Tal fato se deve à necessidade do acompanhamento multidisciplinar associado à realização de exames periódicos, com finalidade investigação de surgimento de novos tumores pelo risco de malignidade.^{3,11-14}

Assim, objetivou-se relatar o diagnóstico precoce de esclerose tuberosa em neonato devido à presença de manchas hipocrômicas associadas à alteração na motricidade ocular, confirmado pela evidência de túberes em sistema nervoso central e nódulos intracardíacos, não havendo outras alterações. Tal fato permitirá acompanhamento a longo prazo com impacto direto na sobrevida e qualidade de vida do paciente.

RELATO DE CASO

Genitora primigesta, 20 anos de idade, hígida, realizou o pré-natal regularmente, não apresentando síndromes exantemáticas ou febris durante gestação, com ausência de soroconversão para sífilis, HIV, toxoplasmose e hepatites virais. Não apresentou intercorrências gestacionais, com rastreamento negativo para colonização por *Streptococcus* do grupo B. Negou tabagismo passivo ou ativo, uso de drogas ilícitas e álcool. Genitor também hígido, sem comorbidades prévias.

Nascido de parto vaginal espontâneo, recém-nascido a termo, com peso e perímetro cefálico adequado para idade gestacional (INTERGROWTH-21st), não apresentou intercorrências ao parto, APGAR

8 no 1º minuto de vida e 10 no 5º minuto de vida, com boa vitalidade pós-natal.¹⁵

Ao exame físico inicial realizado em sala de parto, foi possível identificar duas pequenas placas/máculas hipocrômicas mal delimitadas na região da nádega esquerda e uma no membro superior esquerdo. Apresentava-se com fácies atípicas, genitália externa com fenótipo feminino, sem outras alterações dignas de nota.

No primeiro dia de vida, durante exame físico do neonato, foi possível observar um padrão de movimento ocular anormal, com características de curta duração, multidirecional, grande amplitude e hipercinético. Apresentava-se alerta, ativo e reativo, com atitude assimétrica típica do recém-nascido, movimentação espontânea e provocada de forma simétrica nos quatro membros, hipertonia fisiológica com reflexos primitivos presentes.

Quando questionada, a puérpera referia que criança apresentou episódios prévios semelhantes, intercalados por períodos de ausência de tais movimentos oculares. Negou qualquer movimento descritivo de atonias, hipertônias, clonias, tônico-clônica, espasmos, coreias ou plegias, assim como episódios de cianose, engasgos, desconforto respiratório ou alteração de temperatura.

Devido a tal movimento ocular, iniciou-se investigação de condições clínicas de justificassem. Não apresentou alteração em triagem metabólica inicial e em investigação de infecções congênitas, sendo então realizada fundoscopia ocular e avaliação oftalmológica, estando dentro dos parâmetros de normalidade.

Havendo persistência do opsoclônus, realizaram-se ressonância nuclear magnética de crânio e eletroencefalograma para investigação de anormalidades em sistema nervoso central ou avaliação de focos epileptiformes, respectivamente, que pudessem estar relacionados e justificar a alteração oculomotora. O exame eletroencefalográfico apresentou-se dentro dos parâmetros de normalidade. Contudo, ao exame de imagem, foram evidenciadas pequenas imagens ovulares hiperintensas em T1, raras e esparsas pela substância branca em região de córtex frontal, periventricular e superfície endimária de ventrículos laterais, representando nódulos subependimários (Figura 1).

Após resultado de imagem, foi sugerida a hipótese diagnóstica de esclerose tuberosa, pois havia lesões hipocrômicas na pele do neonato (Figura 2, setas pretas nas figuras 1 e 2, respectivamente), embora os movimentos oculares raramente sejam descritos como forma de apresentação clínica. Em seguida, foi realizada a investigação de outros comemorativos clínicos típicos da patologia sugerida.

Ao exame de ecodopplercardiograma, foi possível visualizar imagem nodular hiperrefringente localizada na porção média de parede septal interventricular (Imagem 2, setas brancas em figuras 3 e 4), não interferindo no fluxo, ritmo ou em função contrátil, características de rabiomioma. Tal tumor cardíaco, de característica benigna, é típico de sua apresentação em neonatos com esclerose tuberosa.

Foram realizados outros exames complementares para investigação de hamartomas típicos da doença, entre eles ultrassom renal, estando dentro

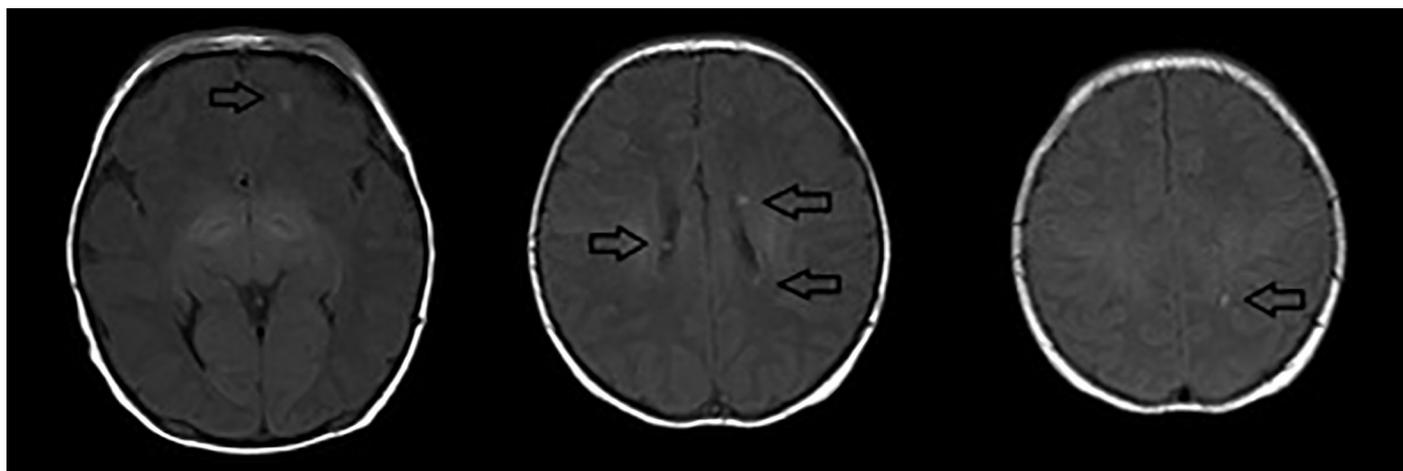


Figura 1: Ressonância nuclear magnética de crânio com cortes axiais em ponderação T1. Da esquerda para a direita, as setas pretas demonstram pequenas imagens ovulares hiperintensas, esparsas, em região subcortical frontal esquerda, substância branca periventricular e superfície endimária de ventrículos laterais bilateralmente, correspondendo a nódulos subependimários.

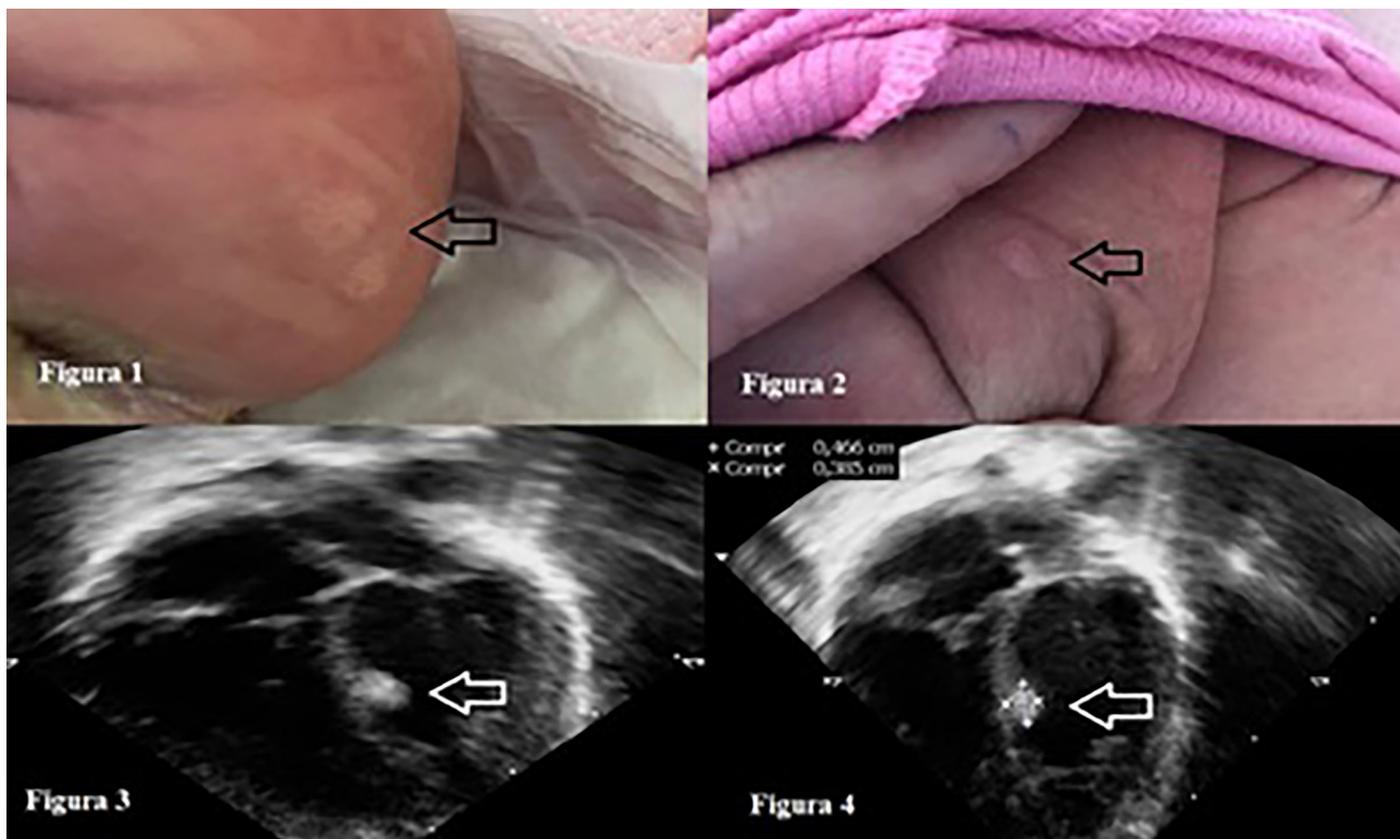


Figura 2: Setas pretas em figuras 1 e 2 indicam as máculas/placas hipocrômicas, mal delimitadas e ásperas, em região de nádegas e membro superior, respectivamente. Em figuras 3 e 4, as setas brancas indicam imagem nodular hiperrefringentes localizada em septo interventricular ao exame de ecodopplercardiograma.

dos parâmetros de normalidade. Com isso, foi possível definir o diagnóstico precoce de esclerose tuberosa em neonato durante a primeira semana de vida. A família foi devidamente orientada sobre características intrínsecas da patologia, sinais e sintomas de alarme, prognóstico e necessidade de acompanhamento multidisciplinar e regular. Sem necessidade de farmacoterapia no momento, recebeu alta hospitalar com acompanhamento ambulatorial com especialidades pediátricas.

DISCUSSÃO

Na grande maioria dos casos, por acometer principalmente o sistema neurológico e cutâneo, a esclerose tuberosa se expressa por meio de crises convulsivas e alterações dermatológicas, como manchas hipocrômicas e angiofibromas faciais. Tal apresentação clássica ocorre de forma tardia, em idade pré-escolar e escolar, sendo raramente relatado o diagnóstico em neonatos durante o primeiro mês de vida, como foi o caso relatado.

Devido ao padrão anormal de motricidade ocular do neonato, iniciou-se a investigação de causas

oftalmológicas, estando dentro dos parâmetros de normalidade a partir da fundoscopia e análise de retina. Excluídas causas metabólicas e infecciosas, aventou-se a possibilidade de acometimento de sistema nervoso central que justificasse tal opsoclônus.

Realizado eletroencefalograma, o qual não detectou qualquer foco epileptiforme enquanto durou o exame. À ressonância nuclear magnética de encéfalo, foi possível constatar a presença de túberes em topografia de superfície subependimária, subcortical e cortical. Tais achados, associados à presença de lesões hipocrômicas, aventou-se a hipótese diagnóstica de esclerose tuberosa.

Segundo a Conferência Internacional de Consenso do Complexo de Esclerose Tuberosa, a presença de critérios clínicos, subdivididos em maiores e menores, permite o diagnóstico de esclerose tuberosa. Dois critérios maiores ou um critério maior e dois ou mais critérios menores definem o diagnóstico de esclerose tuberosa, assim como a presença de alteração gênica avaliado em tecido não lesado. Já a presença de apenas um critério maior ou mais que dois menores torna possível o diagnóstico.³

Os critérios maiores são: três ou mais máculas hipomelanocíticas com pelo menos cinco milímetros, três ou mais angiofibromas faciais (adenomas sebáceas), dois ou mais fibromas ungueais, placas em couro (*shagreen patches*), hamartomas retinianos, displasias corticais (túberes e alterações de migração neuronal), nódulos subependimários, astrocitomas de células gigantes subependimárias, rabdomioma cardíaco, angiomiolipomas renais e linfangiomatose pulmonar. Os critérios menores são: máculas hipomelanóticas com tamanho de um a dois milímetros, erosões dentárias, fibromas gengivais, lesões acrômicas em retina, múltiplos cistos renais, hamartomas não renais e lesões ósseas escleróticas.

Assim, conforme relatado no caso clínico, devido à presença de túberes em sistema nervoso central, associados a manchas hipocrômicas, foi possível confirmar o diagnóstico de esclerose tuberosa no recém-nascido durante a permanência em alojamento conjunto. Com isso, iniciou-se a investigação de outros comemorativos clínicos típicos da doença.

Além da avaliação de cavidade oral em busca de fibromas gengivais e ultrassonografia de abdome para investigação de alterações renais, foi realizado ecodopplercardiograma. Tal exame evidenciou rabdomioma cardíaco, principal alteração cardíaca da esclerose tuberosa, muito relatada na literatura.

Apesar de o opsoclônus ser causado por substrato anatômico em sistema nervoso central, devido à ausência de focos epileptiformes avaliados durante eletroencefalograma, optou-se pela não introdução de fármacos anticonvulsivantes. A monitorização imaginológica e eletrográfica com maior frequência foi escolhida como seguimento.

Devido ao diagnóstico de forma precoce, possibilitou-se o acompanhamento multidisciplinar e periódico para o paciente. As crianças com esclerose tuberosa devem ser atendidas por clínicas especializadas para sanar as necessidades médicas e desafios psicossociais.³

Segundo consenso internacional, o seguimento e realização de exames complementares devem ser frequentes, devido à possibilidade de surgimento de novas lesões, além do risco intrínseco de malignização. No caso descrito, pelo fato de o paciente apresentar túberes em sistema nervoso central, rabdomioma cardíaco assintomático e manchas hipocrômicas, recomendam-se o seguimento com ressonância encefálica, ecocardiograma e exame de pele detalhado de forma anualmente ou conforme

aparecimento de sintomas que sugiram progressão da doença.³

CONCLUSÃO

Nota-se, assim, que o diagnóstico precoce é fundamental para o manejo a longo prazo, já que o acompanhamento e abordagem multidisciplinar impactam diretamente na qualidade de vida do paciente e de seus cuidadores, além de garantir maior sobrevida do mesmo. Tal fato só foi possível devido à propedêutica básica e atenciosa durante o período neonatal, além do conhecimento dos sinais e sintomas clínicos da patologia em questão.

No caso descrito, com a atenção direcionada às sutis alterações em motricidade ocular representando acometimento de sistema nervoso central, associada a lesões dermatológicas, sugeriu-se a possibilidade de esclerose tuberosa, apesar de raramente ser descrito na literatura com tais comemorativos clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Bicas, HEA. Oculomotricidade e seus fundamentos. Arq. Bras. Oftalmol., São Paulo, v. 66, n. 5, p. 687-700, Oct. 2003.
2. Wan MJ, Chan KL, Jastrzemski BG, Ali A. Neuro-ophthalmological manifestations of tuberous sclerosis: current perspectives. Eye Brain. 2019;11:13-23.
3. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021; 123:50.
4. Gupta A, de Bruyn G, Tousseyn S, et al. Epilepsy and Neurodevelopmental Comorbidities in Tuberous Sclerosis Complex: A Natural History Study. *Pediatr Neurol* 2020; 106:10.
5. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015; 14:733.
6. Farach LS, Pearson DA, Woodhouse JP, et al. Tuberous Sclerosis Complex Genotypes and Developmental Phenotype. *Pediatr Neurol*. 2019; 96:58.
7. Słowińska M, Kotulska K, Szymańska S, et al. Approach to Preventive Epilepsy Treatment in Tuberous Sclerosis Complex and Current Clinical Practice in 23 Countries. *Pediatr Neurol* 2021; 115:21.
8. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, et al. Everolimus dosing recommendations for tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures. *Epilepsia* 2018; 59:1188.
9. Amin S, Lux A, Calder N, et al. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59:612.

10. Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, et al. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Ann Neurol* 2021; 89:304.
11. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22:738.
12. 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; 78:285.
13. Giordano F, Moscheo C, Lenge M, et al. Neurosurgical treatment of subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex: a series of 44 surgical procedures in 31 patients. *Childs Nerv Syst* 2020; 36:951.
14. Jeong A, Nakagawa JA, Wong M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2017; 32:1092.
15. Villar J, Cheikh I, Victora C, Ohuma E, Bertino E, Altman DG, et al. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384:857-68.