

Esclerose tuberosa associada à doença renal policística autossômica dominante: Relato de caso clínico sobre a síndrome do gene contíguo TSC2/PKD1

Tuberous sclerosis associated with autosomal dominant polycystic kidney disease: Case report about of the TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome

Rodolfo M. Queiroz¹, Michela P. Gomes², Marcus V. N. Valentin¹, Cecília H. Miyake^{1,3}, Lucas G. Abud^{1,3}, Marcio de Castro e Silva¹.

RESUMO

Relatamos o caso de mulher jovem portadora de doença renal crônica, com antecedentes de crises convulsivas, episódios de pneumotórax espontâneos e nefrectomia à esquerda. O estudo retrospectivo dos seus exames de imagem evidenciaram cistos hepáticos, renais e pulmonares; além de túberes corticais e nódulos subependimários no encéfalo. A avaliação anatomopatológica do rim removido cirurgicamente caracterizou doença policística renal do adulto. A revisão clínica em conjunto com esses exames revelou o diagnóstico de esclerose tuberosa e doença renal policística autossômica dominante, sugerindo síndrome do gene contíguo TSC2/PKD1.

Palavras chaves: Esclerose Tuberosa. Doença Crônica Renal. Rim Policístico Autossômico Dominante.

ABSTRACT

We present a case of a young woman with chronic kidney disease, with a history of seizures, episodes of spontaneous pneumothorax and left nephrectomy. The retrospective study of the image exams showed liver, kidney and lung cysts; in addition to cortical tubers and subependymal nodules in the brain. The pathologic evaluation of kidney surgically removed characterised adult renal polycystic disease. The clinical review also with these tests revealed the diagnosis of tuberous sclerosis, and autosomal dominant polycystic kidney disease, suggesting contiguous gene syndrome TSC2/PKD1.

Keywords: Tuberous Sclerosis. Chronic Kidney Disease. Polycystic Kidney, Autosomal Dominant.

1. DOCUMENTA – Hospital São Francisco. Departamento: Radiologia e Diagnóstico por Imagem.
2. Programa de pós-graduação Saúde na Comunidade, Departamento de Medicina Social. da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).
3. Hospital das Clínicas da FMRP-USP. Departamento: Clínica médica, Setor de Radiologia e Diagnóstico por Imagem.

Correspondência
Rodolfo M. Queiroz
DOCUMENTA – Hospital São Francisco.
Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem.
Rua Bernardino de Campos, 980, Centro
CEP 14015-130. - Ribeirão Preto/SP

Recebido em 01/09/2015
Aprovado em 07/06/2016

Introdução

O complexo da esclerose tuberosa, ou simplesmente esclerose tuberosa (ET), é uma síndrome neurocutânea com potencial para afetar vários órgãos, notadamente encéfalo, rins e pulmões.¹⁻⁷ A doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) é uma patologia multicística que afeta predominantemente os rins.^{8,9} Essas duas enfermidades são de origem genética, parte das vezes originadas devido a defeitos nos genes adjacentes *TSC2* e *PKD1*, respectivamente. Em situações em que ocorrem deleções afetando-os conjuntamente, as duas enfermidades podem coexistir formando a síndrome do gene contíguo (*SGC*) *TSC2/PKD1*.^{2,3,4,8-11} Relatamos o caso de uma paciente jovem portadora de doença renal crônica com diagnóstico de ET e DRPAD, sugerindo a referida síndrome. O objetivo é alertar sobre essa rara possível associação entre patologias que, por cursar com complicações graves, necessita precocemente de maior atenção médica e assistência especializada.

Relato de caso

Mulher, 26 anos, parda, portadora de doença renal crônica, em acompanhamento ambulatorial para avaliação da possibilidade de transplante renal.

Antecedentes pessoais: rins palpáveis e crises convulsivas desde a infância. Aos sete anos de idade apresentou sinais de puberdade precoce. Histórico de quatro episódios de pneumotórax espontâneos com início na adolescência. Iniciou terapia renal substitutiva por hemodiálise aos 23 anos de idade e, após um ano, foi submetida à nefrectomia esquerda devido à pielonefrite. Não possuía nenhum familiar portador ou atendido com comorbidades similares. Na sua inspeção física foram observadas pápulas rubro-acastanhadas faciais, principalmente nas regiões malares.

Foi realizado um estudo retrospectivo dos seus diversos atendimentos médicos e exames de imagem prévios, que evidenciaram:

- Exame de tomografia computadorizada (TC) do abdome realizada aos seus 23 anos de idade, pré-início das sessões de hemodiálise, com administração de meio de contraste iodado endovenoso, caracterizou alguns cistos hepáticos; rins de dimensões aumentadas com múltiplos cistos e raras

calcificações parenquimatosas (figura A). Não foram encontradas nodulações renais sólidas típicas. Observaram-se em TC do tórax subsequente alguns cistos pulmonares esparsos, de paredes finas e contornos regulares, sugerindo linfangioleiomiomatose (figura B). Em ressonância magnética (RM) do crânio realizada também no mesmo período detecta-



Figura A. TC abdominal contrastada, fase portal, mostrando pelo menos uma imagem hipodensa hepática, representando cisto (seta branca); e mostrando rins com dimensões aumentadas, com parênquima praticamente substituído por imagens hipodensas, compatíveis com cistos.

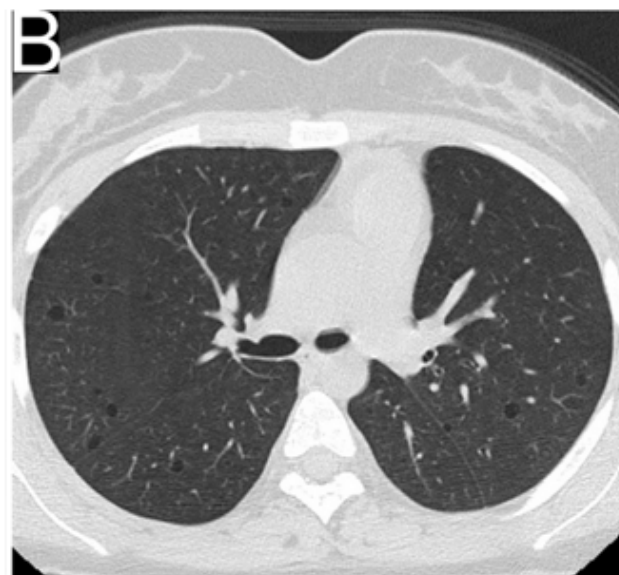


Figura B. TC torácica evidenciando nos pulmões algumas pequenas imagens ovaladas hipoatenuantes com paredes finas, sugestivas de cistos pulmonares.

ram-se múltiplos túberes corticais (figura C), e nódulos subependimários calcificados (figura D). Descrição da avaliação anatomopatológica macroscópica e microscópica do rim removido cirurgicamente: rim pesando 1400g, medindo 18,5 x 12,0 x 10,0 cm, com cápsula congesta, apresentando múltiplos cistos, alguns com conteúdo gelatinoso pardo-escuro, medindo até 5,0 cm, compatível com doença policística renal do adulto infectada.

As análises em conjunto com sinais e sintomas clínicos da paciente confirmaram o diagnóstico de ET associada à DRPAD, sugerindo a SGC *TSC2/PKD1*. Encerraram-se as pesquisas com o óbito da paciente após alguns meses devido à sepse originada no trato urinário.

Discussão

A ET é a segunda facomatose mais comum, caracterizada por hamartomas, tumorações e displasias em vários órgãos.^{1,2,4} É de herança autossômica dominante e penetrância completa, com expressão variável, podendo ocorrer mosaicismos, porém 66% dos casos são esporádicos, com incidência de 1/10.000 nascidos vivos.¹⁻⁴ Os genes envolvidos são o *TSC1*, no cromossomo 9; e o *TSC2*, no cromossomo 16, sendo esse último ligado a apresentações precoces e graves da doença.¹⁻⁴

Os principais achados são:

- **Maiores:** Angiofibromas faciais, máculas hipocrômicas, túberes corticais, nódulos subependimários, hamartomas retinianos, rabdomiomas cardíacos, linfangioleiomiomatose, angiomiolipomas renais, fibromas periungueais, placa de Shagreen, astrocitomas subependimários de células gigantes (ASCG).^{1,2,4}
- **Menores:** Manchas hipocrômicas múltiplas no esmalte dentário, pólipos hamartomatosos retais, cistos renais, cistos ósseos, bandas radiais na substância branca cerebral, fibroma gengival, machas acrômicas retinianas, hamartomas não-renais, lesões cutâneas tipo confeti.^{1,2,4}

O diagnóstico é clínico, baseado nos achados e seguindo os critérios:

- **Definitivo:** dois achados maiores ou um maior e dois menores;
- **Provável:** um maior e um menor;
- **Possível:** um maior; ou mais que um menor.¹⁻⁴

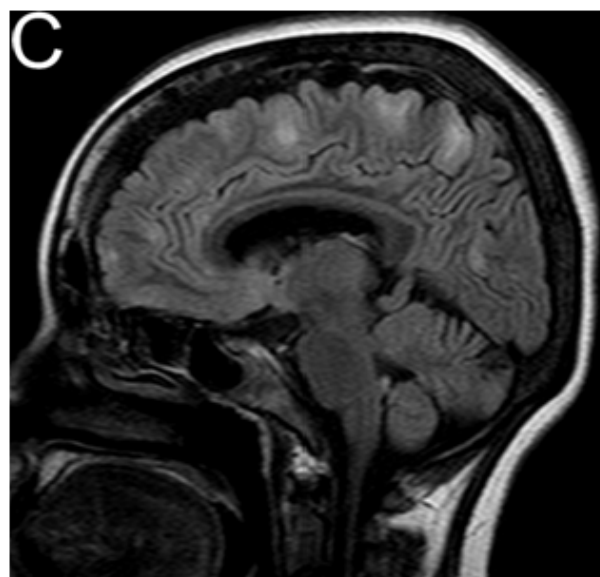


Figura C. Ressonância magnética encefálica, sequência ponderada em FLAIR, exibindo túberes corticais esparsos pelo parênquima cerebral, caracterizados por áreas de discreto aumento volumétrico em região córtico-subcortical com predomínio de alto sinal.



Figura D. Ressonância magnética encefálica, sequência ponderada em T2 gradiente echo, mostrando nódulos subependimários calcificados, marcados por acentuado hipossinal, o maior junto ao corno anterior do ventrículo lateral direito.

Os exames genéticos são utilizados em casos possíveis ou prováveis.^{3,4} As possíveis manifestações clínicas incluem a clássica tríade de Vogt em 1/3 dos casos (retardo mental, epilepsia e angiofibromas faciais); pneumotórax de repetição, secundário a ruptura de cistos pulmonares da linfangioleiomi-

matose; perda da função renal devido à angiomiolipomas e cistos renais; hidrocefalia ocasionada por obstrução do forame de Monro por ASCG.¹⁻⁴ Na ET, a frequência de angiomiolipomas e cistos encontrados nos rins é de cerca de 55-75% e 18-53%, respectivamente.² Aproximadamente 1-2% dos portadores de ET evoluem para doença renal crônica (DRC) terminal.⁵

A DRPAD é a doença cística renal genética mais frequente, podendo afetar outros órgãos, principalmente o fígado e pâncreas.^{8,9} Sua incidência aproxima-se de 1/1.000 nascidos vivos, sendo até 10% das vezes esporádica, manifestando-se mais usualmente entre 40-50 anos.^{8,9} Aproximadamente 50% dos casos evoluem para DRC dialítica e 10-30% desenvolvem aneurismas no polígono de Willis.⁸ Ocasionalmente por defeitos nos genes *PKD1*, no cromossomo 16 (responsável por 85% dos casos, determinando enfermidade grave); e *PKD2*, no cromossomo 4.⁸⁻¹¹ Observa-se nesses pacientes incidência de carcinoma de células renais semelhante a população geral, porém com apresentações em idades mais precoces.^{8,9} O achado típico é o acentuado aumento das dimensões renais com múltiplos cistos, sem perder seu aspecto reniforme.^{8,9} Pode ser diagnosticada através de estudos de imagem, genéticos e pesquisa familiar.^{8,9}

A SGC *TSC2/PKD1* consiste em deleções afetando conjuntamente esses genes no cromossomo 16, sendo os casos em sua grande maioria esporádicos.^{2,3,4,8-11} Estima-se que represente até 3% das ET.⁴ Caracteriza-se por manifestações precoces das DRPAD e ET, ocasionando pior prognóstico devido ao efeito sinérgico/aditivo de ambas.^{4,9,10,11} Deve-se suspeitar em casos de ET ou DRPAD que evoluem rapidamente para DRC antes dos 30 anos.^{4,8-11} A apresentação na infância ou até mesmo da fase intra-útero de rins de dimensões acentuadamente aumentadas, exibindo 50% ou mais do parênquima substituído por pelo menos 15 cistos é altamente sugestivo da SGC.^{12,13} Os cistos renais e o aumento das dimensões dos rins também estão presentes em portadores de ET, entretanto tais achados são detectados geralmente na fase adulta e evoluem progressivamente.^{12,13}

Devido à expressiva porcentagem de mosaicismos dentro dos casos de SGC, aliado a difícil acessibilidade dos exames genéticos na prática clínica, destaca-se a importância de sugerir a síndrome diante dos referidos achados em conjunto.^{12,13}

Referências

1. Gama HPP, Rocha AJ, Pacheco FT. Síndromes Neurocutâneas. In: Rocha A J, Vedolin L, Mendonça R A, editores. Encéfalo – Série CBR. São Paulo: Elsevier; 2012. p.173-214.
2. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial Review of Tuberous Sclerosis in Various Organs. *Radiographics*. 2008; 28:e32.
3. Vianna FG, Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Sarcinelli-Luz B, Carvalho JF, et al. Computed tomographic findings of tuberous sclerosis with pulmonary lymphangiomyomatosis and renal angiomyolipomas: a case report. *Cases J*. 2009; 2:9238.
4. Santalha M, Carrilho I, Temudo T. Esclerose tuberosa: diagnóstico, seguimento e tratamento. *Acta Pediatr Port*. 2013;44:82-9.
5. Gomes P, Rebola J, Carneiro R, Lencastre J, Silva J, Silva E, et al. Esclerose tuberosa: a propósito de um caso clínico. *Acta Urológica*. 2007; 24:39-43.
6. Clarke A, Hancock E, Kingswood C, Osborne J P. End-stage renal failure in adults with the tuberous sclerosis complex. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14:988-91.
7. Schillinger F, Montagnac R. Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:481-5.
8. Martins DL. Doenças Císticas Renais. In: Prando A, Baroni R H, editores. Urinário – Série CBR. São Paulo: Elsevier; 2013. p.55-91.
9. Katabathina VS, Kota G, Dasyam AK, Shanbhogue AKP, Prasad SR. Adult renal cystic disease: a genetic, biological, and developmental primer. *Radiographics*. 2010; 30:1509-23.
10. Velasco SL, Salas AC, Moreno CV, Rodriguez RMC, Garcia FJM, Heras RS. Síndrome de delección de genes contiguos *TSC2/PKD1*. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79:42-5.
11. Longa L, Scolari F, Brusco A, Carbonara C, Polidoro S, Valzorio B, et al. A large *TSC2* and *PKD1* gene deletion is associated with renal and extrarenal signs of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1997, 12:1900-7.
12. Back SJ, Andronikou S, Kilborn T, Kaplan BS, Darge K. Imaging features of tuberous sclerosis complex with autossomal-dominant polycystic kidney disease: a contiguous gene syndrome. *Pediatr Radiol*. 2015; 45:386-95.
13. Torra R, Badenas C, Darnell A, Camacho JA, Aspinwall R, Harris PC, et al. Facilitated diagnosis of the contiguous gene syndrome: tuberous sclerosis and polycystic kidneys by means of haplotype studies. *Am J Kidney Dis*. 1998; 31:1038-43.