

Rabdomioma cardíaco associado a Esclerose Tuberosa e tratamento a base de ImTOR: uma revisão narrativa

Tuberous Sclerosis-associated cardiac Rhabdomyoma and ImTOR-based treatment: a narrative review

DOI:10.34119/bjhrv6n1-149

Recebimento dos originais: 23/12/2022

Aceitação para publicação: 24/01/2023

Paulo Henrique Cordeiro Bastos

Graduando em Medicina pela Universidade de Vassouras

Instituição: Universidade de Vassouras

Endereço: Estrada dos Bandeirantes, 12777, Vargem Pequena, Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, CEP: 22783-117

E-mail: paulohcb1999@gmail.com

Manuela de Matos Costa de Menezes

Graduanda em Medicina pela Universidade de Vassouras

Instituição: Universidade de Vassouras

Endereço: Rua Plínio Magalhães, 178, Melo Afonso, Vassouras - Rio de Janeiro, CEP: 27700-000

E-mail: manummenezes@outlook.com

Bárbara Azeredo Félix

Graduanda em Medicina pela Universidade de Vassouras

Instituição: Universidade de Vassouras

Endereço: Av Pelinca, 128, Parque Tamandaré, Campos dos Goytacazes - Rio de Janeiro, CEP: 28035-053

E-mail: babi-azeredo@hotmail.com

Matheus Borges de Moraes Mangaraviti

Graduando em Medicina pela Universidade de Vassouras

Instituição: Universidade de Vassouras

Endereço: Fernando Pedrosa Fernandes, 100, Centro, Vassouras - Rio de Janeiro, CEP: 27700-000

E-mail: matheusbesttheory@gmail.com

Bruno Moura Fernandes

Doscente da Cadeira de Emergências Clínicas e Terapia Intensiva

Instituição: Universidade de Vassouras

Endereço: Rua Fraça Júnior, 169, Nossa Senhora de Santana, Barra do Piraí - Rio de Janeiro, CEP: 27113-150

E-mail: bmf.med@hotmail.com

RESUMO

O rabdomioma cardíaco se destaca sendo o principal tumor primário benigno do coração. Quando múltiplos, estão fortemente correlacionados a esclerose tuberosa, uma condição genética de alteração dos genes TSC-1 e TSC-2. Essas mutações influenciam diretamente no

crescimento celular e por fim acabam produzindo tumorações pelo organismo, estando assim fortemente correlacionada aos rbdomiomas cardíacos múltiplos. Com isso, essa revisão literária tem como objetivo esclarecer como essas patologias se associam, suas consequências, seu diagnóstico e tratamento. Levando em consideração o caráter maléfico das patologias associadas, destaca-se a importância do conhecimento acerca do assunto para melhor compreensão dessas condições raras, para que se possa fazer o manejo desses pacientes corretamente. Principalmente quanto ao seu diagnóstico, que deve ser realizado precocemente com ecocardiogramas na vida intra-uterina a partir da 17^a semana e seu tratamento de acordo com o comprometimento cardíaco fetal, sendo por muitas vezes necessária a utilização de tratamento cirúrgico, mesmo sendo uma patologia que pode regredir de forma espontânea. Ademais, novas estratégias terapêuticas vem sendo estudadas para o tratamento do rbdomioma associada a esclerose tuberosa com a utilização de Everolimus e Sirulimus, com expectativas otimistas acerca do desfecho desses pacientes.

Palavras-chave: Rbdomioma, Esclerose Tuberosa, tumores cardíacos, recém-nascidos, tratamento.

ABSTRACT

Cardiac rhabdomyomas stand out as the leading benign primary tumor of the heart. When multiple, they are strongly correlated to tuberous sclerosis, a genetic condition of alteration of the TSC-1 and TSC-2 genes. These mutations directly influence cell growth and ultimately produce tumors throughout the body, and are strongly correlated to multiple cardiac rhabdomyomas. Thus, this literature review aims to clarify how these pathologies are associated, their consequences, diagnosis and treatment. Taking into account the harmful nature of the associated pathologies, it is important to know about the subject for a better understanding of these rare conditions, so that these patients can be correctly managed. Mainly regarding its diagnosis, which must be made early with echocardiograms in intrauterine life from the 17th week and its treatment according to fetal cardiac involvement, often requiring surgical treatment, even though it is a pathology that can regress spontaneously. Furthermore, new therapeutic strategies have been studied for the treatment of rhabdomyoma associated with tuberous sclerosis with the use of Everolimus and Sirulimus, with optimistic expectations about the outcome of these patients.

Keywords: Rhabdomyoma, Tuberous Sclerosis, Cardiac tumours, Newborns, Treatment.

1 INTRODUÇÃO

Tumores cardíacos são uma condição rara, afetando cerca de 0,28% da população pediátrica. Dentre eles o rbdomioma se destaca sendo o principal tumor primário benigno do coração, frequentemente encontrados em neonatos e lactentes. Acometendo principalmente ventrículo direito, ventrículo esquerdo e septo interventricular, podendo ser intramural ou extramural, sendo que 90% dos tumores são múltiplos (1). Usualmente, os rbdomiomas cardíacos tem evolução satisfatória com regressão espontânea, porém em casos onde a tumoração interfere no funcionamento fisiológico do coração, podem acarretar em dispneia, insuficiência cardíaca congestiva e baixo débito cardíaco (2).

Além disso, quando múltiplos, o rabdomioma cardíaco está fortemente correlacionado a esclerose tuberosa, uma condição genética de alteração dos genes TSC-1 e TSC-2 (3). Essas mutações influenciam diretamente no crescimento celular e por fim acabam produzindo tumorações pelo organismo, cerca de 60 a 80% dos casos onde há tumorações múltiplas a esclerose tuberosa está correlacionada. (1).

Ademais, o diagnóstico precoce dessas condições são de suma importância, pois sua alta diplasia pode interferir no pleno funcionamento cardíaco. Os métodos de imagem na vida fetal auxiliam na elucidação dos casos devendo ser feitos a partir da 17ª semana de gestação para a detecção precoce, sendo o ecocardiograma a principal ferramenta para a visualização e dimensionamento do rabdomioma. (2).

Como o rabdomioma cardíaco tem caráter benigno, geralmente esses pacientes nascem assintomáticos podendo apresentar sintomas cardiovasculares até 1 ano de vida. Caso haja comprometimento hemodinâmico, o tratamento cirúrgico está indicado (4). Outra opção terapêutica seria a utilização de inibidores do sistema mamífero de rapamicina (ImTOR) para aqueles pacientes onde a cirurgia é contraindicada. (5) Dessa forma, devido a raridade e relevância dessa patologia, o objetivo desse estudo é compreender e conhecer como tal se porta e suas manifestações, diagnósticos e tratamento das condições citadas no artigo.

2 RABDOMIOMA CARDÍACO

Os tumores cardíacos são raros, cerca de 0,2% da população pediátrica é acometida, dentre eles o rabdomioma cardíaco é principal tumor benigno primário. (2,4) O rabdomioma cardíaco é um tipo de hamartoma de característica mesenquimal da musculatura estriada. É a principal apresentação de tumoração cardíaca benigna primária na infância, ocorrendo na fase de formação dos tecidos musculares no desenvolvimento fetal, geralmente desenvolve-se até o 1 ano de vida. (2) Normalmente essa patologia está relacionada a esclerose tuberosa, quando se tem múltiplos tumores, cerca de 80 a 90% dos casos. Sua localização no coração varia, podendo ser encontrado em estruturas como o miocárdio ventriculares, no epicárdico, septo interventricular e na junção cavoatrial. (6)

Sendo comumente associada a manifestações como obstrução da saída do fluxo sanguíneo do ventrículo esquerdo, assim como choque cardiogênico e arritmias cardíacas. (1) Em casos onde o ventrículo direito é acometido, é possível encontrar sintomas e sinais de congestão e má perfusão como: síncope, derrame pericárdico, síndrome da veia cava, cianose e trombo embolismo pulmonar. (2)

O diagnóstico ocorre em sua maioria pela visualização da tumoração através dos exames de imagem como ecocardiograma e a ressonância magnética. O ecocardiograma é o exame de primeira escolha para a avaliação, sendo a ressonância magnética o exame de imagem reservado para o plano estratégico em casos que necessitem de correção cirúrgica e para os casos onde o ecocardiograma não possibilita a visualização adequada da infiltração e da morfologia do tumor (3).

Como o rabiomioma cardíaco, tem seu crescimento na vida intra uterina, é importante que o exame ecocardiográfico seja feito no pré natal a fim de diagnosticar precocemente e para realizar o acompanhamento do feto, sendo ideal a realização do exame a partir da 17ª semana de gestação para o diagnóstico precoce. Ao exame, a tumoração se descreve como uma massa ecogênica nodular, podendo ser único ou múltiplo, principalmente naqueles portadores de esclerose tuberosa. (1)

Para confirmação do tipo histológico é necessário a realização de biópsia. Sendo assim, quando feito o histopatológico da tumoração, observa-se anormalidades na arquitetura dos miócitos, vacuolização e *spidercells*, esse último sendo patognomônico do rabiomioma. (6)

Além disso, ao exame clínico, pode-se encontrar sopros cardíacos pela obstrução da ejeção sanguínea, redução do pulso periférico e cianose, além de arritmias no eletrocardiograma, ocorrendo em 47% dos casos, sendo elas atriais ou ventriculares, principalmente naqueles onde há associação com Esclerose Tuberosa ocasionando a síndrome de Wolff-Parkinson-White. Isso ocorre pelas células tumorais serem semelhantes as células de Purkinje, gerando uma continuidade no nó atrioventricular, ocasionando assim arritmias patológicas. Entretanto, com a resolução espontânea dos tumores, esses caminhos anômalos de condução involuem resolvendo-se automaticamente (7)

É válido destacar que nos pacientes sintomáticos com instabilidade hemodinâmica, deve-se utilizar terapêutica com inibidores da enzima conversora de angiotensina, digitálicos e diuréticos, para a estabilização do paciente. (6) Podendo ser necessário a abordagem cirúrgica em indivíduos descompensados por tumorações que gerem insuficiência cardíaca congestiva pelo tamanho do tumor. (4)

Mesmo podendo desencadear consequências potencialmente fatais aos neonatos e lactentes com essas tumorações, o rabiomioma cardíaco tem em sua maioria uma resolução espontânea. (2) Além disso, os rabiomiomas possuem imunorreatividade com os marcadores musculares como a actina, desmina, mioglobina, vimetina, harmartina e tuberina. Ademais as *spidercells* possuem imunorreatividade a ubiquitina que degrada os miofilamentos, a progressão da vacuolização do citoplasma com a formação de vacúolos de glicogênio, da

apoptose e degeneração mixóide. Com isso, pode-se entender o porquê da regressão dos rhabdomiomas, evoluindo com um prognóstico positivo para a maioria dos casos. Sem mencionar que após a vida fetal e uterina, o potencial mitótico das células cardíacas cessa, desse modo, concluindo o processo de replicação das tumorações (7)

3 ESCLEROSE TUBEROSA

A esclerose tuberosa é uma síndrome genética autossômica dominante com clínicas variáveis no sistema nervoso central (SNC), cutânea e sistêmica. Tem como principal característica a mutação genética nos genes TSC-1 e TSC-2, o gene TSC-1 é responsável pela produção da proteína hamartina e o gene TSC-2 pela produção da proteína tuberina, responsáveis pela diminuição dos efeitos sinalizadores da cascata do sistema mamífero de rapamicina (mTOR). (8) Sendo assim, sua principal manifestação é o aumento da replicação celular, criando-se tumorações em diversos sistemas do organismo humano, estando fortemente correlacionada com tubérculos corticais, convulsões, redução da cognição, transtorno do espectro autista, hamartomas, rhabdomioma cardíaco, linfangioleiomiomatose pulmonar, angiofibromas faciais, lipomas renais, dentre outros. (9)

A patogenia da esclerose tuberosa está ligada com a mTOR, um importante complexo de transdução de sinais de todas as células mamíferas. Esse sistema recebe diversas sinalizações e transduções, sendo um desses a insulina e o fator de crescimento semelhante a insulina (IFGs), que posteriormente emite sinalização através de 2 outras proteínas fosfatidilinositol-3-cinase e proteína quinase B. (10) Outras sinalizações são feitas pelos fatores de crescimento epidérmico, nervoso, derivado de plaquetas. A partir dessas sinalizações há uma leva dessas informações via Ras pelas proteínas: proteína quinase ativada por mitógeno e proteína quinase extracelular. Todo esse processo sinaliza TSC-1 e TSC-2 os quais irão fazer a regulação inibitória desse sistema de fatores de crescimento, inativando a Ras e o complexo mTORC1. (11)

O diagnóstico da esclerose tuberosa é feito por critérios diagnósticos definidos pela Conferência Internacional de Consenso sobre o Complexo Esclerose Tuberosa no qual consiste como diagnóstico de certeza: 2 critérios maiores; ou 1 critério maior mais 2 ou mais critérios menores; ou a presença dos marcadores genéticos TSC1 e TSC2, conforme o quadro 1 (12)

Quadro 1: Critérios diagnósticos da Esclerose Tuberosa segundo a Conferência Internacional de Consenso sobre o Complexo Esclerose Tuberosa

<p>Critérios maiores:</p> <ul style="list-style-type: none">• Displasia cortical• Nódulos subependíveis• Astrocitoma subependível de células gigantes• Rbdomioma cardíaco• Máculas hipomelanóticas (≥ 3, pelo menos com 5mm de diâmetro)• Angiofibromas (≥ 3) ou placa fibrosa cefálica• Fibroma ungueal (≥ 2)• Mancha de Shagreen• Angiomiolipomas (>2)• Linfangioleiomiomatose• Múltiplos hamartomas renais <p>Critérios menores:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lesão dérmica em ‘Confetti’• Fossas de esmalte dentário (≥ 3)• Fibromas intraoral (≥ 2)• Múltiplos cistos renais• Mancha em retina acromática• Hamartomas não renais <p>Critério genético:</p> <ul style="list-style-type: none">• Detecção de alteração genética de TSC-1 ou TSC-2 em tecidos saudáveis
--

Fonte: Bastos PHC, et al., 2022., Adaptado de FAKHARI et.al., 2018

4 TRATAMENTO A BASE DE ImTOR

A terapia a base de ImTOR vem se atualizando e melhorando com o passar do tempo pelas diversas pesquisas relacionadas ao tema. Foram detectados diversos benefícios com o tratamento à base de Everolimus para tumorações cerebrais e tumores renais, já Sirolimus para tumores de pele e pulmonar em pacientes com esclerose tuberosa. (10)

Sendo importante destacar que em alguns países como os Estados Unidos das Américas e Canadá aprovaram a utilização das drogas a base de ImTOR para o tratamento das afecções proporcionadas pela esclerose tuberosa. Assim como, estudos em laboratórios com base em experimentos em animais, demonstram que tal terapia, vem resultando na diminuição de complicações congestivas causadas pelo rbdomioma cardíaco. (13)

Nos casos dos rbdomiomas cardíacos associados a esclerose tuberosa, em sua grande maioria, há resolução espontânea das tumorações. Não obstante, quando existe algum comprometimento cardiovascular o processo cirúrgico com a ressecção do tumor é a escolha terapêutica, entretanto as complicações e risco de óbito aumentam nesses casos. (6)

Associado a tal, na prevalência de tumorações múltiplas e comprometimento cardíaco, a cirurgia cardiovascular torna-se dificultada pelos tamanhos tumorais, geralmente pequenos, quando múltiplos, além das suas localizações. (14) Portanto, a terapia com Everolimus e Sirolimus podem ter caráter benéfico, entretanto devem ser reservados para aqueles pacientes

com sintomas relacionados ao rabdomioma cardíaco, quando o processo cirúrgico estiver contraindicado. (5)

A dosagem utilizada de Everolimus varia de acordo com cada centro médico, mas destacam-se as doses mínimas sendo utilizada cerca de 0,05mg – 0,3mg por dia para lactentes acima de 3 meses e 1mg – 5mg em pacientes maiores de 5 meses de vida. Em 87,5% dos pacientes destacados em um estudo retrospectivo, o ImTOR foi iniciado aos 3 meses de idade, tendo como resultado uma redução significativa do rabdomioma cardíaco. Além da estabilização das arritmias cardíacas, agindo na diminuição da excitabilidade dos cardiomiócitos.(15).

A redução dos tamanhos tumorais com o uso de Everolimus foram observadas em todos os pacientes submetidos ao tratamento, 30% deles com apenas 11 dias de terapia, com ao menos 50 % de redução do tamanho dos rabdomiomas cardíacos. Todavia efeitos colaterais da medicação podem ser encontrados como dislipidemia, hipertrigliceridemia, infecções recorrentes e linfopenia transitória. (16)

5 DISCUSSÃO

Durante a elaboração desse artigo observaram-se três tipos de tratamentos possíveis para os rabdomiomas cardíacos, sendo esses: conduta expectante, tratamento cirúrgico ou através do uso das drogas ImTOR. Pelo fato do rabdomioma cardíaco ter caráter benigno e auto resolutivo, a conduta expectante pode ser tomada para todos os pacientes que apresentam tumoração ao exame ecocardiográfico, sem a presença de sinais ou sintomas. (3)

Entretanto, quando são evidentes as consequências causadas pela tumoração como, sinais de obstrução do fluxo sanguíneo, comprometimento cardiovascular e arritmias cardíacas que não envolvem com tratamento à base de antiarrítmicos, o processo cirúrgico deve ser iniciado. (4) Apesar de serem claras indicações, tal processo invasivo pode acarretar desfechos desfavoráveis, devido a idade dos pacientes, neonatos e lactentes, e pela variabilidade anatômica. (17)

Com isso, observou-se uma possibilidade terapêutica para aqueles pacientes os quais, têm rabdomiomas múltiplos, sintomáticos e inoperáveis. Essa terapia medicamentosa utilizando os ImTOR, torna-se uma opção viável para esse grupo de indivíduos, podendo ser feito de forma controlada, com regressão das tumorações, mesmo naqueles ditos inoperáveis. (5)

Essas drogas por mais que promissoras, não são protocolares, pois ainda estão sendo testadas nesses pacientes, porém, até o momento, há uma expectativa positiva em relação a sua utilização no tratamento de pacientes com rabdomioma cardíaco associada a condição genética

da esclerose tuberosa. Com isso, são necessários mais estudos acerca destes medicamentos, sendo importante utilizar de ensaios clínicos randomizados para validar sua real eficácia terapêutica, antes de serem prescritas.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, torna-se evidente que o conhecimento sobre o rabdomioma cardíaco associado a esclerose tuberosa é de fundamental importância para a classe médica, tendo em vista o fato de ser uma patologia rara com possível desfecho de óbito em lactentes e neonatos. Sendo notória a necessidade de um diagnóstico precoce, avaliação clínica e prognóstico do paciente, além de elencar os possíveis tratamentos a serem tomados. Assim, necessita-se também, de mais estudos acerca dos ImTOR, pois seu caráter benéfico evidenciou-se com os estudos obtidos até o momento, porém este tratamento não é protocolar.

REFERÊNCIAS

- Yuan Shi-Min. Fetal Primary Cardiac Tumors During Perinatal Period. *Pediatrics and Neonatology* 2017. Jan/Jun; 58(3): 205-210.
- Yadava O.P. Cardiac tumors in infancy. *Indian Heart Journal* 2012. May/Jun 23; 64(5): 492-496.
- Kwiatkowska J, Waldoch A, Szary JM, Potaz P. Cardiac tumors in children: A 20-year review of clinical presentation, diagnostics and treatment. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017 Mar./Apr.; 26 (2): 319-326.
- Hilton R, Prakash A, Romp L, Krueger D, Knilans T. Cardiovascular Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex and Summary of the Revised Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations From International Tuberous Sclerosis Group. *Journal of the American Heart Association*. 2014 Nov 25; 3(6): 1-11.
- Habib S, Al-Obaidi N, Nowacki M, Piekun K, Zegarska B, Kloskowski T, Zegaraski W, Drewa T, Medina E, Zhao Z, Liang S. Is mTOR Inhibitor Good Enough For Treatment All Tumors In TSC Patients?. *Journal of Cancer* 2016. 7(12): 1621-1631.
- Sarkar S, Siddiqui WJ. Cardiac Rhabdomyoma. [Updated 2021 Nov 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
- Uzun O, Wilson D, Vujanic G, Parsons J, Giovanni J. Cardiac tumors in Children. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*. 2007 Dez/ Mar; 1 (2): 2-11.
- Fakhari D, Mann L, Poryo M, Graf N, Kries R, Heinrich B, Bastardas M, Gortner L, Zemlin M, Meyer S. Incidence of Tuberous Sclerosis and age of first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018 Jul; 17 (1) 13-117.
- Uysal Sanem Pinar, Şahin Mustafa. Tuberous Sclerosis: a Review of the past, present, and future. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2020; Nov 3; 50(2): 1665-1676.
- Mizuguchi M, Ohsawa M, Kashii H, Sato A. Brain Symptoms of Tuberous Sclerosis Complex: Pathogenesis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 May/Jun; 22(13): 1-15.
- Lam HC, Nijmeh J, Henske EP. New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex. *J Pathol*. 2017 Jan;241(2):219-225.
- Portocarrero L, Samorano L, Machado M, Quental K, Oliveira Z. Tuberous Sclerosis Complex, review based on new diagnostic criteria. *An Bras Dermatol*. 2018; 93(3):323-331.
- Mohamed I, Ethier G, Goyer I, Major P, Dahdah N. Oral everolimus treatment in a paternal infant with multifocal inoperable cardiac rhabdomyoma associated with tuberous sclerosis complex and a structural heart defect. *BMJ Case Report* 2014. Nov 26. bcr-2014-205138

Nespoli L, Albani E, Corti C, Spaccini L, Alfei E, Daniele I, *et al.* Efficacy of Everolimus Low-Dose Treatment for Cardiac Rhabdomyomas in Neonatal Tuberous Sclerosis: Case Report and Literature Review. *Pediatric Reports* 2021. Jan/Mar 1; 13(1): 104-112.

Saffari A, Brösse I, Adelheid Krüel W, Wilken B, Kreuzaler P, *et al.* Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age – a multicenter retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019 May; 3 (1) 14-96.

Sugalska M, Tomik A, Józwiak S, Werner B. Treatment of Cardiac Rhabdomyomas with mTOR Inhibitors in Children with Tuberous Sclerosis Complex – A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Mar/May; 18 (9): 1-22.

Dhulipudi B, Bhakru S, Rajan S, Doraiswamy V, Koneti N. Symptomatic improvement using everolimus in infants with cardiac rhabdomyoma. *Annals Of Pediatric Cardiology*. 2019 Jan/Apr; 12 (1): 45-47.