

Artigo Original

Perfil neuropsiquiátrico de crianças, adolescentes e jovens adultos com complexo de esclerose tuberosa

Neuropsychiatric profile of children, adolescents and young adults with tuberous sclerosis complex

 <http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v5i1.3088>

Mariana Richartz Schwind^{1*}, Laís Faria Masulk Cardozo², Sergio Antônio Antoniuk³, Ana Paula Almeida de Pereira⁴, Daniele Fajardo Nascimento⁵, Daiane A. S. Azevedo⁶, Nayana M. F. Falcão⁷, Isac Bruck⁸

¹Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Psicóloga, graduanda em Medicina pela UFPR

²Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Psicóloga, Mestranda em Saúde da Infância e Adolescência pela UFPR

³Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Prof. Adjunto do Departamento de Pediatria da UFPR

⁴Prof. Adjunto do Departamento de Psicologia da Universidade Federal do Paraná.

⁵Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Psicóloga, Mestre em Saúde da Infância e Adolescência pela UFPR

⁶Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Graduanda em Psicologia pela UFPR.

⁷Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Médica neuropediatra, Mestranda em Saúde da Infância e Adolescência pela UFPR.

⁸Centro de Neuropediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Médico neuropediatra.

***Endereço de correspondência:** Av. Getúlio Vargas, 2766, ap 401. Curitiba, Paraná, Brasil. CEP 80.240-040

Telefone: (41)9975-2723

E-mail: mari.richartz@gmail.com

Submetido em: 01/07/2016

Aceito em: 14/03/2017

RESUMO

Objetivo: avaliar alterações neuropsiquiátricas e avaliar fatores associados a déficit intelectual em pacientes com Complexo de Esclerose Tuberosa (CET).

Métodos: estudo transversal com 20 pacientes com diagnóstico de CET em um centro de neurologia pediátrica, avaliados por entrevista, prontuário, Escalas Wechsler de Inteligência, Escala *Childhood Autism Rating Scale* e Questionário *Child Behavior Checklist /Adult Self Report*. Foi realizada análise descritiva para caracterização das variáveis e os testes Mann-Whitney U e Teste de Fisher para comparação de grupo sem e com déficit intelectual.

Resultados: Noventa e cinco por cento dos participantes apresentou epilepsia, 45% déficit intelectual e 25% autismo. Encontraram-se ainda manifestações clínicas de problemas de conduta, ansiedade e personalidade esquiva. Houve relação significativa entre déficit intelectual e as seguintes variáveis: número de medicamentos para controle da epilepsia ($p=0,002$), uso de benzodiazepínicos associados a anticonvulsivantes no tratamento da epilepsia ($p=0,005$) e autismo ($p=0,008$).

Conclusões: Foi encontrada alta prevalência de epilepsia, déficit cognitivo e manifestações psiquiátricas, condizente com descrições da literatura atual. O déficit intelectual mostrou-se associado a um maior número de fármacos no controle de epilepsia e ao autismo.

Palavras-chave: Esclerose Tuberosa; Exame Neurológico; Saúde Mental; Cognição.

ABSTRACT

Aim: to assess neuropsychiatric disorders and factors related to the intellectual level of patients

with Tuberous sclerosis complex (TSC).

Method: a cross-sectional study with 20 patients diagnosed with TSC, recruited in a pediatric neurology center, was conducted. Participants were assessed by semi-structured interviews, medical chart information, the Wechsler Intelligence Scale, the Childhood Autism Rating Scale and the Child Behavior Checklist /Adult Self Report. A descriptive analysis of data was performed for each variable. The Comparison between groups with and without intellectual disability was performed using Mann-Whitney U test and Fisher test.

Results: Ninety-five percent of the participants presented epilepsy, 45% intellectual deficit and 25% autistic disorder. The sample also presented clinical manifestations of conduct disorder, anxiety disorder and avoidant personality. There was a significant relationship between intellectual deficit and the following variables: number of medications used for epilepsy ($p=0.002$), use of benzodiazepine in the treatment of epilepsy ($p=0.005$) and autism ($p=0.008$).

Conclusion: The sample presented a high prevalence of epilepsy, cognitive deficit and psychiatric disorders, as demonstrated by other studies in similar population. Intellectual deficit was associated with a higher number of drugs used to treat epilepsy and autism.

Key-words: Tuberous Sclerosis; Neurologic Examination; Mental Health; Cognition.

INTRODUÇÃO

O Complexo de Esclerose Tuberosa (CET) é uma patologia autossômica dominante de sintomatologia bastante variável, caracterizada pela formação de hamartomas em diferentes órgãos. Geralmente estão afetados pele, sistema nervoso e rins¹. A incidência estimada é de um a cada 6.000 nascimentos e a prevalência mundial é de um em 20.000^{2,3}.

A fisiopatologia do CET está relacionada a alterações nos genes TSC1 e TSC2, os quais se localizam nos cromossomos 9q34 e 16p13.3, respectivamente. O primeiro é responsável pela codificação da proteína hamartina e o segundo pela tuberina. O complexo hamartina-tuberina inibe a via de sinalização mTOR (*mammalian target of rapamycin*), que controla a proliferação e migração celular. Assim, sua alteração leva a formações tumorais³. As mutações podem ser hereditárias

ou, em aproximadamente 70% dos casos, espontâneas. Ressalta-se que em 15% dos casos não se identificam essas alterações genéticas (4). O diagnóstico pode ser genético ou clínico, conforme critérios específicos, recentemente revisados³, mostrados na tabela 1.

Considera-se que tanto alterações estruturais quanto alterações funcionais de conectividade do sistema nervoso sejam responsáveis pelas manifestações neurológicas, cognitivas e comportamentais no CET¹⁻⁵. Dentre as manifestações, destacam-se epilepsia, autismo e déficit cognitivo grave. Segundo revisão sobre CET, taxas dessas alterações podem ser superiores a 90%, 60% e 30%, respectivamente⁶.

Há uma escassez de estudos brasileiros sobre prevalência e caracterização de manifestações neuropsiquiátricas do CET. Existe uma descrição de série, de 07 casos, evidenciando a eficácia do uso de vigabatrina no tratamento de epilepsia de difícil controle na síndrome de West e CET⁷. Há ainda uma série maior, de 15 casos, com idades entre um ano e sete meses e 23 anos, sendo oito participantes do sexo masculino, que descreve características de nível intelectual, distúrbios psiquiátricos e crises epiléticas⁸. Dos pacientes deste estudo, 11 foram considerados como mutação nova, 13 tinham déficit intelectual, dois inteligência limítrofe, nove tinham alguma manifestação comportamental psiquiátrica (principalmente hiperatividade e agressividade) e 13 apresentavam epilepsia.

Tabela 1. Critérios diagnósticos revisados para Complexo de Esclerose Tuberosa (Northrup & Krueger, 2013)

A. Critérios para diagnóstico genético	
Identificação de mutação patogênica em TSC1 ou TSC2 em DNA de tecido normal é suficiente para o diagnóstico definitivo	
B. Critérios para diagnóstico clínico	
Manifestações maiores	Manifestações menores
1. Máculas hipomelanóticas (>3, pelo menos 5mm de diâmetro)	1. Lesões de pele do tipo confete
2. Angiofibromas (>3) ou placa fibrótica cefálica (face ou couro cabeludo)	2. Alterações do esmalte dentário
3. Fibromas ungueais (>2)	3. Fibromas intraorais
4. Placa de <i>Shagreen</i>	4. Acromia localizada de retina
5. Hamartomas múltiplos de retina	5. Múltiplos cistos renais
6. Displasias corticais (inclui túberes e linhas de migração radial)	6. hamartomas não renais
7. Nódulos subependimários	Diagnóstico definitivo:
8. Astrocitomas subependimários de células gigantes	duas manifestações maiores OU uma manifestação maior
9. Rbdomioma cardíaco	com duas ou mais manifestações menores.
10. Linfangioleiomiomatose (LAM) ^a	Diagnóstico possível:
11. Angiomiolipoma ^a	uma manifestação maior OU duas ou mais manifestações menores.

a A combinação de LAM e angiomiolipoma, sem outras manifestações, não faz um diagnóstico definitivo.

Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo: 1) descrever o perfil neurológico, cognitivo e psiquiátrico de crianças, adolescentes e jovens adultos diagnosticados com CET, atendidos em um centro terciário de neurologia pediátrica; e 2) avaliar variáveis associadas a comprometimento cognitivo nessa população.

MÉTODOS

Este foi um estudo observacional de caráter predominantemente descritivo, realizado no Centro de Neuropediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CENEP-HC/UFPR), de maio a novembro de 2014. O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC/UFPR (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética 27315714.6.0000.0096).

Participantes

O critério de inclusão para participação na pesquisa foi diagnóstico de CET de acordo com os critérios internacionais³, realizado por médico neuropediatra, com experiência clínica, professor adjunto do departamento de pediatria, chefe do Serviço de Neuropediatria do HC/UFPR e integrante do grupo que realizou a presente pesquisa. Por meio de análise de registros do CENEP, foram selecionados 24 pacientes. Foi critério de exclusão a impossibilidade de comparecer ao local do estudo no período determinado. Chegou-se a uma amostra final de 20 pacientes, com média de idade de 16 anos (DP 7,34, variando de três a 30 anos), sendo 60% do sexo masculino. Todos os pacientes ou responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes entre 12 e 18 anos e com capacidade de compreensão assinaram termo de assentimento livre e esclarecido.

A amostra foi ainda dividida em três grupos: grupo 1 (crianças menores de 12 anos), grupo 2 (adolescentes de 12 a 18 anos) e grupo 3 (adultos a partir de 19 anos). Essa categorização foi feita com o objetivo de melhor caracterizar algumas manifestações do CET.

Medidas e instrumentos de avaliação

Por meio de entrevista e análise de prontuário, foram coletados os seguintes dados para caracterização da amostra: escolaridade do paciente, idade e escolaridade dos pais, história de complicações gestacionais e obstétricas, histórico familiar de CET e de epilepsia, idade de início dos sinais, dos sintomas e do diagnóstico de CET, e, por fim, presença de alterações sistêmicas relacionadas a CET.

A avaliação neurológica consistiu em exame físico neurológico, análise de exame de neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio), história de atraso no desenvolvimento e avaliação de epilepsia (presença de epilepsia, idade de início, controle de crises, tempo para controle e número de medicações anticonvulsivantes atualmente utilizadas).

A avaliação cognitiva foi realizada por meio das Escalas Wechsler de Inteligência, com uso do WISC-III ou WISC-IV, para participantes de seis a 16 anos, e do WAIS-III, a partir de 16 anos. Os

participantes abaixo de seis anos foram avaliados a partir de escala de desenvolvimento retirada do inventário Portage operacionalizado ⁹. Os resultados individuais foram categorizados conforme a capacidade de resposta e o quociente de inteligência (QI).

A avaliação psiquiátrica foi realizada por dois instrumentos. O primeiro, a Escala *Child Behavior Checklist* (CBCL, 18 meses a 18 anos) e/ou *Adult Self-Report* (ASR, a partir de 18 anos). São questionários respondidos pelos pais (CBCL) ou pelo jovem (ASR), para rastreio de problemas de comportamento e transtornos psiquiátricos. As perguntas realizadas e as alterações comportamentais e psiquiátricas rastreadas variam de acordo com a faixa etária (18 meses a 5 anos, 6 a 18 anos, e acima de 18 anos). Para a análise, as perguntas são agrupadas em conjuntos de sintomas (orientados para os transtornos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais -DSM-IV). Tais conjuntos são classificados como “dentro da faixa da normalidade”, “limítrofe” ou “clínico”, de acordo com o escore T. O segundo, a Escala *Childhood Autism Rating Scale* (CARS). Essa escala avalia sintomas de transtorno do espectro autista. Escores totais de 15 a 30 indicam ausência de autismo, de 30 a 36 autismo leve-moderado e de 36 a 60 autismo grave.

Para avaliação dos fatores relacionados a déficit cognitivo, os pacientes foram divididos em dois grupos: sem déficit intelectual (QI limítrofe ou acima) e com déficit intelectual (QI intelectualmente deficiente ou incapacidade de responder à avaliação formal por incompreensão da tarefa). Os grupos foram comparados em relação às variáveis de características do diagnóstico, avaliação neurológica e presença de autismo.

Análise estatística

Foi realizada análise estatística descritiva para a caracterização da amostra e caracterização das alterações neurológicas, comportamentais e cognitivas. Foram utilizados média e desvio padrão (DP), além de mediana e valores mínimos e máximos. Para comparação entre grupos na avaliação de fatores associados ao déficit cognitivo, foram utilizados os testes Mann-Whitney U e Teste de Fisher para análise de variáveis contínuas e categóricas, respectivamente. Estabeleceu-se alpha 0,05 como nível de significância estatística.

RESULTADOS

A tabela 2 mostra as características demográficas da amostra e a tabela 3 mostra os achados referentes às manifestações relacionadas a CET.

Em relação à avaliação neurológica, observou-se que 65% dos pacientes tinham história de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. No exame neurológico, cinco pacientes (25%) apresentaram alterações (três pacientes com alterações relacionadas a funcionamento motor e dois com alterações de pares cranianos). E um paciente (5%) apresentou história de aneurisma assintomático de artéria cerebral anterior, tratado cirurgicamente.

Tabela 2. Caracterização da amostra.

Escolaridade dos pacientes			
Não frequentam escola		10%	
Frequentam escola regular		30%	
Frequentam escola especial		40%	
Frequentem escola regular e especial		20%	
Idade dos pais		Mãe	Pai
Média de Idade (anos)		43,05 (DP 11,07)	43,90 (DP 9,69)
Escolaridade dos pais		Mãe	Pai
Nunca estudou		10%	5%
Ensino fundamental		65%	50%
Ensino médio		20%	30%
Ensino técnico ou superior		5%	15%
Antecedentes familiares			
CET		5%	
Epilepsia		50%	
História gestacional e obstétrica			
Tipo de parto		55% cesárea	45% vaginal
Idade gestacional		95% termo	5% pós termo
Complicação obstétrica		20% sim	80% não
Características do diagnóstico de CET		Mediana	Média
continuação			

Idade de início dos sinais e sintomas - A (meses)	2,50 (min 0,00 – máx 36,00)	7,80 (DP 11,65)
Idade do diagnóstico - B (meses)	15,00 (min 2,00 – máx 48,00)	26,55 (DP 26,06)
Tempo entre A e B	10,00 (min 0,00 – máx 84,00)	18,40 (DP 22,54)
Manifestações iniciais de CET		
Crises convulsivas e alterações dermatológicas	70%	
Crises convulsivas somente	25%	
Alterações dermatológicas somente	5%	

CET, Complexo de Esclerose Tuberosa.

Em relação à investigação de neuroimagem, 17 pacientes possuíam exames realizados, com laudo disponível em prontuário (15 com ressonância magnética e dois com tomografia computadorizada). Os achados dos exames podem ser visualizados na tabela 3.

Tabela 3. Manifestações de CET na amostra toda e de acordo com a faixa etária.

Variável	Amostra	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
	todos	<12 anos	12 a 18 anos	≥19 anos
	n=20	n=5	n=7	n=8
Sexo masculino	60%	60%	71%	50%
Avaliação dermatológica	n=20	n=5	n=7	n=8
Máculas hipomelanóticas	100%	100%	100%	100%
Angiofibromas faciais	95%	100%	100%	100%
Placa cefálica	65%	40%	71,4%	75%
Lesão tipo confete	50%	40%	42,9%	62,5%
Placa de Shagreen	35%	20%	28,6%	50%
Fibroma ungueal	45%	20%	28,6%	75%
Fibroma intraoral	25%	0%	0%	62,5%
Poliose	10%	20%	14,3%	0%
Participantes com avaliação oftalmológica	n=12	n=2	n=4	n=6
Harmartoma de retina	33,3%	0%	25%	50%
continuação				

Acromia ou hipopigmentação de retina	8,3%	0%	0%	16,7%
Participantes com exame de ecocardiografia	n=14	n=3	n=5	n=6
Rabdomioma cardíaco	57,1%	33,3%	100%	33%
Participantes com exame de imagem abdominal	n=18	n=4	n=7	n=7
Angiomiolipoma renal	66,7%	25%	57,1%	100%
Participantes com exame de imagem do Sistema Nervoso Central	n=17	n=4	n=7	n=6
Túber cortical	100%	100%	100%	100%
Nódulo subependimário	100%	100%	100%	100%
Linhas de migração	11,8%	25%	14,3%	0%
Astrocitoma subependimário de células gigantes	11,8%	0%	28,6%	0%
Degeneração cística ou cistos	17,6%	0%	28,6%	16,7%
Dilatação assimétrica de ventrículos laterais	5,9%	0%	14,3%	0%
Lesão cerebelar inespecífica	5,9%	0%	0%	16,7%

Avaliação dos pacientes com epilepsia	n=19	n=4	n=7	n=8
Controle ou ausência de crises convulsivas	68,4%	100%	57,1%	75%
Número de medicamentos anticonvulsivantes em uso (média e DP) para os pacientes com epilepsia	1,74 (1,37)	2,25 (0,96)	2,29 (1,25)	1,00 (1,41)
Avaliação cognitiva	n=20	n=5	n=7	n=8
Déficit intelectual	45%	60%	57,1%	25%

CET, Complexo de Esclerose Tuberosa.

Dentre os participantes, 19 apresentavam epilepsia (95%), sendo um (5,3%) com crises parciais, três (15,8%) com crises parciais com generalização secundária, oito (42,1%) com crises generalizadas e sete (36,8%) com crises parciais e generalizadas. A mediana de idade do início das crises foi 7,00 meses (mínimo 1,00 e máximo 48,00) e a média foi 12,68 meses (DP 12,84).

Observou-se que 13 (68,4%) obtiveram controle do quadro (ausência de crises por pelo menos um ano sem recidiva), com mediana de tempo para controle de 48,00 meses (mínimo 2,00 e máximo 154,00) e média 59,43 meses (DP 42,07). Onze (57,9%), dentre os 19, apresentaram história de Síndrome de West.

Considerando tanto a amostra como um todo quanto o grupo dos pacientes com epilepsia, a mediana do número de medicações anticonvulsivantes em uso foi 2,00 (mínimo 0,00 e máximo 4,00), e a média para a amostra foi 1,65 (DP 1,39). Na amostra, 14 participantes (70%) estavam no momento utilizando medicamentos anticonvulsivantes e, destes, 57,1% utilizava benzodiazepínico associado.

Na avaliação cognitiva, 35% dos participantes não respondeu à avaliação formal por incapacidade de compreensão das tarefas, 10% apresentou classificação intelectualmente deficiente, 20% apresentou inteligência limítrofe, 25% inteligência média-inferior e 10% inteligência média.

As comparações entre as faixas etárias, em relação à epilepsia e à avaliação cognitiva, são mostradas na tabela 3.

As escalas CBCL e/ou ASR foram aplicadas em 13 pacientes (sete dos 20 foram excluídos por inadequação das perguntas, considerando-se o déficit intelectual). Seis das 13 avaliações (46,1%) apresentaram pelo menos um grupo de sintomas com alteração em nível clínico. Ao se considerar alteração em nível clínico ou limítrofe, a taxa subiu para oito em 13 avaliações (61,5%). Os sintomas pesquisados e os achados positivos no CBCL/ASR são descritos a seguir, de acordo com a faixa etária.

Para a faixa de 18 meses a cinco anos, foram investigados os seguintes grupos de sintomas: afetivo, de ansiedade, de desenvolvimento, de desatenção/ hiperatividade e desafiante opositor. De dois pacientes nessa faixa etária, um apresentou nível clínico para problemas de desenvolvimento.

Para a faixa de seis a 18 anos, foram investigados os seguintes grupos sintomáticos: afetivo, de ansiedade, somático, de desatenção/ hiperatividade, desafiante opositor e de conduta. De quatro participantes nessa faixa etária, dois apresentaram nível clínico de problema de conduta, associado a nível limítrofe de problema desafiante

opositor e de desatenção/hiperatividade. Um participante apresentou nível limítrofe de problemas de ansiedade.

Para os participantes acima de 18 anos, foram investigados os seguintes grupos de problemas: depressivo, de ansiedade, somático, de personalidade esquiva, de desatenção/hiperatividade, de personalidade antissocial e de uso de substâncias. Havia sete pacientes nessa faixa etária. Dois apresentaram nível clínico de problema de personalidade esquiva, sendo que um deles tinha associação com nível limítrofe de problema de ansiedade. Além disso, mais dois participantes apresentaram problemas de ansiedade, um em nível clínico e outro limítrofe.

A escala CARS foi administrada para 19 participantes, sendo que cinco destes apresentaram positividade para autismo (quatro graves e um leve-moderado). O instrumento deixou de ser administrado em um dos pacientes, que apresentava alteração motora grave, pela inadequação das perguntas nesse contexto. Pela avaliação clínica, esse participante foi considerado negativo para transtorno do espectro autista. Ao se considerar o total de 20 pacientes, a taxa do transtorno foi de 25%.

Os resultados da comparação entre grupo sem e com déficit intelectual são mostrados na tabela 4.

Tabela 4. Resultados da comparação entre grupos sem e com déficit intelectual

Variável	Grupo sem DI	Grupo com DI	p
Idade de início dos sinais e sintomas de CET (meses), n=20	n=11 Mediana 2,00 (min 0,00 – máx 36,00) Média 8,64 (DP 14,02)	n=9 Mediana 3,00 (min 0,00 – máx 24,00) Média 6,79 (DP 8,63)	0,656
Idade do diagnóstico de CET (meses), n=20	n=11 Mediana 21,00 (min 2,00 – máx 84,00) Média 33,36 (DP 29,63)	n=9 Mediana 8,00 (min 2,00 – máx 60,00) Média 18,22 (DP 19,33)	0,261
Idade de início de crises convulsivas (meses), n=19	n=10 Mediana 7,00 (min 2,00 – máx 48,00) Média 14,40 (DP 15,20)	n=9 Mediana 7,00 (min 1,00 – máx 24,00) Média 10,78 (DP 10,17)	0,604
Controle ou ausência de crises convulsivas, n=20	n=11 8 sim x 3 não	n=9 6 sim x 3 não	1,000
Tempo para controle de crises convulsivas (meses), n=13	n=7 Mediana 36,00 (min 2,00 – máx 154,00) Média 49,43 (DP 50,71)	n=6 Mediana 60,00 (min 42,00 – máx 120,00) Média 73,00 (DP 33,60)	0,234
Número de medicamentos anticonvulsivantes em uso atual, n=20	n=11 Mediana 0,00 (min 0,00 – máx 3,00) Média 0,82 (DP 1,08)	n=9 Mediana 3,00 (min 1,00 – máx 4,00) Média 2,67 (DP 1,00)	0,002 ^a
Uso de benzodiazepínico associado a medicamentos anticonvulsivantes, n=20	n=11 1 sim x 10 não	n=9 7 sim x 2 não	0,005 ^a
História de espasmos infantis (Síndrome de West), n=19	n=11 4 sim x 6 não	n=9 7 sim x 2 não	0,170
Presença de Transtorno do Espectro Autista, n=20	n=11 0 sim x 11 não	n=9 5 sim x 4 não	0,008 ^a

CET, Complexo de Esclerose Tuberosa; DI, déficit intelectual.

a Variáveis com diferença estatisticamente significativa entre grupos.

DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou alterações estruturais ou funcionais do sistema nervoso em todos os pacientes. Em exame de neuroimagem, as principais alterações foram os túberes corticais e os nódulos subependimários, ocorrendo em todos os participantes com exame de imagem realizado. Estudos de revisão mostram que, na população geral com CET, essas alterações ocorrem em 90 a 95% dos casos³. As prevalências de linhas de migração e de astrocitoma subependimário de células gigantes foram semelhantes ao descrito em outros estudos de revisão^{6,10,11}, sendo que ambas ocorreram somente em pacientes não adultos nesta amostra. Alterações vasculares cerebrais são raras em CET, no entanto, um dos pacientes adultos tinha história de aneurisma de artéria cerebral anterior. Tem-se proposto que esse tipo de achado não é incidental e está provavelmente relacionado à disfunção da crista neural e, conseqüentemente, de células musculares lisas dos vasos cerebrais^{12,13}.

A epilepsia foi outro achado muito prevalente presente em 95% da amostra, sendo que a maioria da amostra apresentou o início das crises epilépticas no primeiro ano de vida. A prevalência e a época de início encontradas são condizentes com a literatura^{6,14,15}. Diferentes tipos de crises convulsivas são encontrados em pacientes com CET, sendo crises parciais tradicionalmente descritas como mais comuns devido à patologia cerebral focal, isto é, pelos túberes⁶. Na amostra, no entanto, observou-se predominância de crises classificadas como generalizadas. Isso pode ser explicado pelo fato de que no CET as crises que parecem ser clinicamente e eletroencefalograficamente generalizadas podem ter na realidade origem parcial¹⁶.

Mais de metade da amostra (57,9%) apresentou história de espasmos infantis (Síndrome de West). A literatura tradicionalmente relata taxa desse tipo de crise em um terço dos pacientes com CET^{6,16}. Há, no entanto, descrições de taxas mais próximas (51 e 53%) a que foi encontrada no presente estudo¹⁵⁻¹⁷.

A taxa de controle de epilepsia encontrada (68,4%) é superior ao que foi descrito (33,5%) em estudo sobre história natural de epilepsia em CET¹⁴. Na comparação descritiva das faixas etárias, os adolescentes mostraram ter menor controle das

crises convulsivas e os adultos apresentaram menor média de medicamentos anticonvulsivantes em uso. Esta diferença pode indicar que, durante a vida adulta deste grupo, a epilepsia parece ser de mais fácil controle.

Em relação ao funcionamento cognitivo, a literatura descreve um padrão bimodal do QI, com uma parte dos pacientes com CET apresentando déficit cognitivo importante e outra parte sem déficit significativo^{6,10}. Naqueles pacientes com nível intelectual dentro da média, há tendência de dificuldades cognitivas específicas, como memória, atenção ou funções executivas¹⁸. O presente estudo avaliou somente o desempenho intelectual global, porém confirmou a distribuição bimodal da cognição, encontrando deficiência intelectual em quase metade dos participantes.

Há evidências na literatura de que a deficiência intelectual em pacientes com CET está relacionada a espasmos infantis, epilepsia refratária, mutação no gene TSC2, localizações específicas de túberes corticais e número de túberes^{6,10,14,17,19}. No presente estudo, os aspectos relacionados aos túberes e à genética não foram avaliados. Em contrapartida, foram investigados fatores relacionados às condições de diagnóstico e às manifestações clínicas, neurológicas e psiquiátricas, permitindo a identificação de associações que sugerem possível influência de alguns fatores no desenvolvimento cognitivo.

A ausência ou controle de crises convulsivas e de espasmos infantis não se mostraram associados ao melhor desempenho cognitivo. No entanto, foi encontrada relação estatisticamente significativa entre déficit intelectual e uso de maior número de drogas anticonvulsivantes e uso de benzodiazepínicos associados. Tal associação pode refletir indiretamente a gravidade do quadro epiléptico (pela necessidade de mais drogas para tratamento das crises) ou o efeito negativo do uso combinado de medicações psicoativas.

Outra associação significativa foi entre déficit cognitivo e transtorno do espectro autista. Tal relação em crianças com CET vem sendo relatada de forma bastante consistente na literatura²⁰⁻²².

Ao se avaliar descritivamente a faixa etária, observou-se, no entanto, que a prevalência do déficit intelectual foi maior em crianças e adolescentes, em comparação aos adultos. Este resultado pode ser sugestivo de que os ganhos funcio-

nais, decorrentes da maior exposição a situações de aprendizagem e de socialização, podem afetar o desempenho nas provas intelectivas utilizadas. Portanto, os efeitos decorrentes dos esforços para estimular a inclusão social, de crianças e adolescentes, e as oportunidades de participação em atividades educacionais, como escolarização e intervenção psicopedagógica, devem ser melhor estudados por meio de estudos longitudinais.

Na avaliação psiquiátrica, foram identificadas alterações em nível clínico relacionadas a problemas de desenvolvimento e autismo, problemas de conduta, personalidade esquiva e ansiedade. Encontraram-se ainda manifestações em nível limítrofe relacionadas a desatenção/hiperatividade e problemas de oposição e desafio. Estudos recentes encontraram resultados semelhantes, porém com maiores taxas de alterações relacionadas a humor e déficit de atenção/hiperatividade^{17,23}.

Especificamente em relação ao autismo, encontrou-se prevalência de 25%, o que é compatível com a faixa de 17 a 61% descrita na literatura^{6,17}. Os mecanismos da relação entre CET e transtorno do espectro autista ainda não são bem elucidados, contudo, infere-se que existam fatores genéticos, fisiológicos e estruturais envolvidos (24). Há relato de associação de espectro autista com precocidade do início das crises convulsivas, maior frequência de crises, mutação em TSC2 e envolvimento de lobo temporal e de cerebelo^{24,25}. Na presente amostra, a idade de início de epilepsia não se mostrou associada ao déficit cognitivo.

O último consenso sobre manejo de pacientes com CET ressalta a importância da avaliação neuropsiquiátrica, incluindo um rastreamento anual e também avaliações integrais em diferentes fases do desenvolvimento²⁶. No presente estudo, ao se avaliar o tipo de manifestação psiquiátrica, ficou evidente que as alterações relacionadas à oposição e conduta ocorreram mais na adolescência e as alterações associadas à ansiedade ocorreram mais nos adultos. Esse achado descritivo está de acordo com um estudo com 241 pacientes com CET, que descreveu maior média de idade para transtornos do humor e ansiedade em comparação aos transtornos de agressividade²⁷.

A amostra estudada foi composta predominantemente por pacientes do sexo masculino, jovens, com contexto familiar de baixa escolaridade.

Como o recrutamento foi realizado em hospital público, a baixa escolaridade familiar desta amostra deve relacionar-se com a característica da população geral que utiliza estes serviços hospitalares. Todos os participantes, com exceção de um, não apresentavam antecedentes familiares de esclerose tuberosa, indicando ocorrência de mutação espontânea. Este fato está de acordo com as evidências de que a maior parte dos casos de CET ocorrem por mutações novas⁶.

Em relação ao diagnóstico de CET, observou-se que, enquanto os primeiros sinais e sintomas apareceram nos primeiros meses de vida, o diagnóstico tende a ser feito mais tardiamente, depois do primeiro ano. As principais manifestações iniciais foram alterações dermatológicas associadas a crises convulsivas, sendo que essas últimas foram as principais responsáveis pelo diagnóstico. Um estudo retrospectivo recente, com 243 pacientes, também encontrou que máculas hipomelanóticas e convulsões estão entre as manifestações iniciais mais comuns do CET²⁸. Ressalta-se a importância de investigar pacientes com sinais potenciais de CET com o objetivo de realizar diagnóstico precoce. Tem-se, inclusive, discutido a importância da intervenção precoce como forma de melhorar o prognóstico^{29,30}.

Foram observadas na amostra as manifestações típicas do CET em diferentes órgãos. Mais da metade dos avaliados demonstraram lesões cardíacas e renais e a totalidade apresentou manifestações dermatológicas. Esses achados são semelhantes a descrições de estudos de revisão^{1,6} e corroboram a concepção de que o CET é uma patologia sistêmica em essência³¹. Outra consideração é que a ocorrência de algumas manifestações variou nas diferentes faixas etárias. As alterações renais e oftalmológicas foram mais presentes em adultos. Os rabdomiomas cardíacos, por sua vez, foram mais prevalentes nos adolescentes. O envolvimento de vários órgãos e as peculiaridades da faixa etária devem ser levados em consideração na abordagem ao paciente.

CONCLUSÃO

Foi encontrada alta prevalência de epilepsia, déficit cognitivo e manifestações psiquiátricas, condizente com descrições da literatura atual. O déficit intelectual mostrou-se associado ao maior

número de fármacos no controle de epilepsia e ao autismo.

Cabe pontuar que houve um viés de seleção da amostra pelo fato de o estudo ter sido realizado em um centro de neurologia pediátrica, ou seja, a maior parte dos participantes apresentava alguma alteração neuropsiquiátrica. Outro ponto importante é o pequeno número de participantes, o que diminui a expressividade dos resultados. Assim, a extrapolação dos achados para uma população geral com CET deve ser feita de maneira cuidadosa.

Estudos futuros devem investigar a interação entre utilização prolongada de anticonvulsivantes e características cognitivas deste grupo e também entre intervenções terapêuticas recebidas e nível de inclusão social. Por fim, esta pesquisa consistiu de um estudo preliminar para avaliar as alterações neuropsiquiátricas da esclerose tuberosa e suas relações com outras variáveis da doença, possibilitando uma melhor compreensão sobre características dos pacientes que são importantes de serem avaliadas por diferentes profissionais e, principalmente, importantes de serem consideradas para o planejamento de intervenções de estimulação do desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

1. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1184:87–105.
2. Osborne JP, Ftyer A, Webb D. Epidemiology of Tuberous Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;15(1 Tuberous Scle):125–7.
3. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49:243–54.
4. Rodrigues DA, Gomes CM, Costa IMC. Tuberous sclerosis complex. *An Bras Dermatol [Internet].* 2012;87(2):184–96.
5. Tsai P, Sahin M. Mechanisms of neurocognitive dysfunction and therapeutic considerations in tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Neurol.* 2011;24:106-13.
6. Rosser T, Panigrahy A, McClintock W. The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(1):27–36.

7. Rotta NT, Silva AR, Ohlweiler L, Riesgo R. Vigabatrina no tratamento da epilepsia de difícil controle em pacientes com síndrome de West e esclerose tuberosa. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(4):988-990.
8. Yacubian EMT, Colarille LC, Lauandos TR, Assumpção Júnior FB, Marcucci M, Ramos TCL, et al. Esclerose tuberosa: estudo multidisciplinar de 15 casos. *Arq Neuropsiquiatr.* 1983;41(2):163-170.
9. Williams, LC de A, Aiello, ALR. O inventário Portage operacionalizado: intervenção com famílias. São Paulo: Memmon, 2001.
10. Inoue Y, Nemoto Y, Murata R, Tashiro T, Shakudo M, Kohno K, Mochizuki K. CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis. *Brain Dev.* 1998;20(4): 209–221.
11. Kalantari BN, Salamon N. Neuroimaging of tuberous sclerosis: spectrum of pathologic findings and frontiers in imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 190(5):W304–9.
12. Jurkiewicz E, Józwiak S. Giant intracranial aneurysm in a 9-year-old boy with tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol.* 2006;36(5):463.
13. Boronat S, Shaaya EA, Auladell M, Thiele EA, Caruso P. Intracranial Arteriopathy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol.* 2013;29(7):912–9.
14. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2010;51(7):1236-41.
15. Monteiro T, Garrido C, Pina S, Chorão R, Carrilho I, Figueiroa S, Santos M, Temudo T. Tuberous sclerosis: clinical characteristics and their relationship to genotype/phenotype. *An Pediatr (Barc).* 2014;81(5): 289-296.
16. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004;19(9):680–6.
17. Kopp CMC, Muzykewicz DA, Staley BA, Thiele EA, Pulsifer MB. Behavior problems in children with tuberous sclerosis complex and parental stress. *Epilepsy Behav.* 2008; 13(3):505–10.
18. Harrison JE, O'Callaghan FJ, Hancock E, Osborne JP, Bolton PF. Cognitive deficits in normally intelligent patients with tuberous sclerosis. *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet.* 1999;88:642–6.
19. Humphrey A, MacLean C, Ploubidis GB, Granader Y, Clifford M, Haslop M, et al. Intellectual development before and after the onset of infantile spasms: a controlled prospective longitudinal study in tuberous sclerosis. *Epilepsia.* 2014; 55(1):108-116.
20. De Vries PJ, Hunt A, Bolton PF. The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC): A postal survey of UK families. *Eur Child and Adolesc Psychiatry.* 2007;6–24.
21. Jeste SS, Sahin M, Bolton P, Ploubidis GB, Humphrey A. Characterization of autism in young children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2008;23:520–5.
22. Guo X, Tu W-J, Shi X-D. Tuberous sclerosis complex in autism. *Iran J Pediatr.* 2012;22:408–11.
23. Chung TK, Lynch ER, Fiser CJ, Nelson DA, Agricola K, Tudor C, et al. Psychiatric comorbidity and treatment response in patients with tuberous sclerosis complex. *Ann Clin Psychiatry.* 2011;23:263–9.
24. Numis AL, Major P, Montenegro MA, Muzykewicz DA, Pulsifer MB, Thiele EA. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2011;76:981–7.
25. Asato MR, Hardan AY. Neuropsychiatric problems in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004;19(4):241–9.
26. Krueger DA, Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Ped Neurol.* 2013;49:255-26.
27. Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, Halpern EF, Thiele EA. Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav.* 2007;11:506–513.
28. Staley BA, Vail EA, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex: diagnostic challenges, presenting symptoms, and commonly missed signs. *Pediatrics.* 2011; 127(1):e117–25.
29. Gipson TT, Gerner G, Srivastava S, Poretti A, Vaurio R, Hartman A, et al. Early neurodevelopmental screening in tuberous sclerosis complex: a potential window of opportunity. *Pediatr Neurol.* 2014;51(3):398–402.
30. Józwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D, Lojszczyk B, Syczewska M, Chmielewski D, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of men-

tal retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15(5):424–31.

31. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9639):657–68.