



# NORMA

NÚMERO: 008/2018

DATA: 19/03/2018

ASSUNTO: Diagnóstico e Seguimento da Pessoa com Esclerose Tuberosa em Idade Pediátrica e no Adulto

PALAVRAS-CHAVE: Esclerose Tuberosa, tuberoma cortical, astrocitoma de células gigantes, angiomiolipoma renal, linfangioleiomiomatose pulmonar

PARA: Médicos do Sistema de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde ([dqs@dgs.min-saude.pt](mailto:dqs@dgs.min-saude.pt))

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, a Direção-Geral da Saúde emite a seguinte:

## NORMA<sup>a</sup>:

1. O diagnóstico de Esclerose Tuberosa (ET) confirmada deve ser efetuado na presença de (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação 1)<sup>1</sup>:

- a) Variante patogénica nos genes *TSC1* ou *TSC2*; ou
- b) Duas características *major* definidas no *Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update* de 2012 (Anexo I, Quadro 1):
  - i. Manchas cutâneas hipopigmentadas ( $\geq 3$  com diâmetro  $\geq 5$ mm, incluindo poliose);
  - ii. Angiofibromas ( $\geq 3$ ) ou placa fibrosa cefálica;
  - iii. Fibromas ungueais ( $\geq 2$ );
  - iv. Placa de chagréim;
  - v. Hamartomas retinianos múltiplos;
  - vi. Displasia cortical;
  - vii. Nódulos subependimários (SEN);
  - viii. Astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA);
  - ix. Rabdomioma cardíaco;

<sup>a</sup> A tabela de níveis de evidência e graus de recomendação da presente Norma é a definida pela *National Comprehensive Cancer Network Clinical Guidelines* (Anexo IV).



- x. Linfangioleiomiomatose (LAM)<sup>b</sup>;
  - xi. Angiomiolipomas (AML) ( $\geq 2$ )<sup>c</sup>; ou
- c) Uma característica *major* e duas características *minor* definidos no *Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update* de 2012 (Anexo I, Quadro 1) (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação 1)<sup>1</sup>:
- i. Características *major* (alínea b) do ponto 1 da presente Norma (Anexo I, Quadro 1); e
  - ii. Características *minor*:
    - (i) Manchas hipopigmentadas cutâneas em *confetti*;
    - (ii) “Picotado” no esmalte dentário ( $\geq 3$ );
    - (iii) Fibromas intraorais ( $\geq 2$ );
    - (iv) Mancha acrómica retiniana;
    - (v) Quistos renais múltiplos;
    - (vi) Hamartomas não renais.
2. O diagnóstico da Esclerose Tuberosa possível deve ser efetuado na presença de (Nível de Evidência I:
- a) Uma característica *major* definida no *Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update* de 2012 (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação 1)<sup>1</sup>; ou
  - b) Duas características *minor* definidos no *Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update* de 2012 (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação 1)<sup>1</sup>;
3. A avaliação clínica e seguimento das pessoas com Esclerose Tuberosa confirmada ou Esclerose Tuberosa possível devem ser efetuados por uma equipa multidisciplinar de Esclerose Tuberosa, constituída por médico coordenador e responsáveis designados para as diferentes áreas de especialidades/subespecialidades: oftalmologia, pediatria, neurologia, neurologia pediátrica, neurocirurgia, cardiologia, cardiologia pediátrica, nefrologia, nefrologia pediátrica, urologia, radiologia, neurorradiologia, dermatologia, psiquiatria da infância e da adolescência, psiquiatria, genética médica,

---

<sup>b</sup> A combinação de linfangioleiomiomatose pulmonar e de angiomiolipoma renal isolado deve ser considerada apenas como uma característica *major*.



pneumologia, ginecologia/obstetrícia, medicina física e de reabilitação e estomatologia (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 2B)<sup>1,2,3</sup>.

4. Na pessoa (idade pediátrica e adulto) com o diagnóstico de Esclerose Tuberosa deve ser realizada avaliação do envolvimento sistémico na unidade de saúde com a equipa multidisciplinar de Esclerose Tuberosa em articulação com a consulta de especialidade hospitalar que efetuou a referência (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>:

- a) Realização de árvore genealógica com, pelo menos, três gerações, para documentação dos familiares afetados ou em risco<sup>2</sup>;
- b) Prescrição de teste genético, quando o diagnóstico não pode ser confirmado apenas com critérios clínicos<sup>2</sup>;
- c) Prescrição e realização de ressonância magnética crânio-encefálica, independentemente do grupo etário<sup>2</sup>;
- d) Detecção de sintomas neuropsiquiátricos associados à Esclerose Tuberosa (TAND) (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>;
- e) Prescrição e realização de eletroencefalograma de rotina em idade pediátrica (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 2A)<sup>2</sup>;
- f) Prescrição e realização de eletroencefalograma de rotina no adulto que apresente manifestações epiléticas (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 2A)<sup>2</sup>;
- g) A prescrição e realização de eletroencefalograma de 24 horas para avaliação de crises subclínicas, deve ser considerada na pessoa com alterações no eletroencefalograma de rotina, especialmente quando apresenta sintomas neuropsiquiátricos associados à Esclerose Tuberosa (TAND) (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação 3)<sup>2</sup>;
- h) Avaliação imagiológica abdominal para rastreio de angiomiolipomas e quistos renais, sendo a ressonância magnética (RM) o meio de eleição para deteção de angiomiolipomas com fraco conteúdo lipídico (pouco visíveis em ecografia ou tomografia axial computadorizada) (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>;
- i) Avaliação da pressão arterial e determinação da função renal (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>;



- j) Rastreio de linfangioleiomiomatose (LAM) em todas as mulheres com idade igual ao superior a 18 anos, com estudo da função pulmonar e tomografia computadorizada pulmonar de alta-resolução (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>;
  - k) Avaliação dermatológica de modo a identificar as alterações cutâneas características da Esclerose Tuberosa (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação 2A)<sup>2</sup>;
  - l) Avaliação estomatológica de modo a identificar as alterações dentárias características da Esclerose Tuberosa (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação 2A)<sup>2</sup>;
  - m) Avaliação cardiológica em todas as crianças, com ecocardiograma e eletrocardiograma (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>;
  - n) Prescrição e realização de eletrocardiograma no adulto (Nível de Evidência II, Grau de recomendação 1)<sup>2</sup>;
  - o) Prescrição e realização de ecocardiograma no adulto com sintomas cardíacos ou antecedentes pessoais de doença cardíaca (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação 2A)<sup>2</sup>;
  - p) Avaliação oftalmológica, incluindo fundoscopia sob dilatação (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação 1) e, de acordo com situação clínica e contexto individual, imagem em IR (Infra-Red), autofluorescência (AF) e tomografia de coerência ótica (OCT) (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação 2B)<sup>1,4-9</sup>.
5. Nas pessoas com diagnóstico de Esclerose Tuberosa deve ser efetuada monitorização clínica de acordo com:
- a) Com idade inferior a 25 anos, prescrição e realização de ressonância magnética crânio-encefálica a cada 1-3 anos (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>;
  - b) Com astrocitomas de células gigantes (SEGA)  $\geq 1$  cm, ou em crescimento ou a causar dilatação ventricular, ressonância magnética crânio-encefálica com periodicidade inferior a 1 ano, de acordo com situação clínica e contexto individual (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>;
  - c) Com astrocitomas de células gigantes em idade pré-escolar e na pessoa com défice cognitivo ou com perturbação do comportamento, ressonância magnética crânio-encefálica de acordo



- com a situação clínica e contexto individual (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação 2A)<sup>2</sup>;
- d) Com idade superior a 25 anos que não apresentam astrocitomas de células gigantes não deve ser efetuada vigilância imagiológica (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação 3)<sup>2</sup>;
- e) Com idade superior a 25 anos, quando apresentam astrocitomas de células gigantes deve ser efetuada vigilância imagiológica de acordo com a situação clínica e contexto individual, designadamente dimensão da lesão e estabilidade em exames sucessivos, devidamente fundamentado (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação 3)<sup>2</sup>;
- f) Avaliação clínica anual dos sintomas neuropsiquiátricos associados à Esclerose Tuberosa (TAND) (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação 1)<sup>2,10</sup>;
- g) Avaliação formal dos sintomas neuropsiquiátricos associados à Esclerose Tuberosa (TAND) nas idades chave (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação 2A)<sup>2</sup>:
- i. Infância (0-3 anos);
  - ii. Idade pré-escolar (4-5 anos);
  - iii. Idade escolar (6-11 anos);
  - iv. Adolescência (12-17 anos); e
  - v. Início da vida adulta (18-25 anos).
- h) Avaliação médica em situações de mudança brusca de comportamento para excluir causas subjacentes (astrocitomas de células gigantes, epilepsia, doença renal) (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>;
- i) Prescrição e realização de eletroencefalograma nas pessoas com epilepsia confirmada ou suspeita, com periodicidade de acordo com situação clínica e contexto individual (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação 2A)<sup>2</sup>;
- j) Avaliação imagiológica de angiomiolipomas (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação 2A)<sup>2</sup>:
- i. Ecografia para monitorização da progressão da doença renal, com periodicidade de 1-3 anos e com periodicidade inferior na presença de angiomiolipomas > 2 cm ou com



crescimento superior a 0,5 cm/ano em idade pediátrica e no adulto (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação 3);

- ii. Ressonância magnética nas pessoas com angiomiolipomas > 3 cm ou de baixo conteúdo lipídico com periodicidade de 1 a 3 anos de acordo com situação clínica e o contexto individual (Nível de Evidência IV, Grau de recomendação 3)<sup>11,12</sup>.
- k) Avaliação clínica, da pressão arterial e laboratorial da função renal anualmente (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>;
- l) Avaliação dos sintomas de linfangioleiomiomatose nas mulheres com idade igual ou superior a 18 anos, devendo ser considerado sintoma *major*, a dispneia de esforço de instalação insidiosa e progressiva com avaliação quantificada em todas as consultas (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação 2A)<sup>2</sup>;
- m) Prescrição e realização de tomografia computadorizada torácica de alta resolução a cada 5-10 anos mulheres com idade igual ou superior a 18 anos sem evidência de doença pulmonar na avaliação inicial (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>;
- n) Prescrição e realização de provas de função respiratória anualmente e de tomografia computadorizada torácica de alta resolução a cada 2-3 anos nas pessoas com quistos pulmonares identificados na tomografia computadorizada torácica (Nível de Evidência. III, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>;
- o) Avaliação dermatológica completa anualmente (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação 3)<sup>2</sup>;
- p) Avaliação estomatológica anualmente e ortopantomografia aos 7 anos de idade (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação 3)<sup>2</sup>;
- q) Ecocardiograma a cada 1-3 anos nas pessoas em idade pediátrica com rabdomiomas cardíacos até à regressão completa destes (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>;
- r) Eletrocardiograma em todas as pessoas assintomáticas a cada 3-5 anos para avaliar a existência de arritmias cardíacas (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>;
- s) Nas pessoas com sintomas cardiovasculares ou outros fatores de risco e/ou alterações no eletrocardiograma ou no ecocardiograma a periodicidade da monitorização depende da



- situação clínica e do contexto individual e deve ser ponderada realização de monitorização eletrocardiográfica ambulatorial contínua (MEAC) de 24h ou registador de eventos (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>;
- t) Nas pessoas sem alterações oftalmológicas na avaliação inicial, a reavaliação deve ser feita caso surjam sinais ou sintomas oculares de novo;<sup>1,2</sup>
- u) Nas pessoas com lesões oculares na avaliação inicial deve ser efetuada avaliação oftalmológica, pelo menos, anualmente (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 2B)<sup>1,2,5,8</sup>;
- v) Deve ser realizada avaliação oftalmológica, com periodicidade inferior a um ano, de acordo com a situação clínica e contexto individual, em caso de hamartomas com sinais de agressividade (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação 2A)<sup>5,8</sup>;
- w) Nas pessoas tratadas com vigabatrina a avaliação da toxicidade desta deve ser feita no início do tratamento e a cada 3 a 6 meses através de (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 2A)<sup>13-15</sup>:
- Fundoscopia sob dilatação;
  - Campimetria estática, nas pessoas colaborantes, (considerada habitualmente fiável em crianças ≥ 9 anos, quando o estado neurológico o permita);
  - Eletrorretinograma, indicado em crianças <9 anos ou pessoas cujo estado neurológico não permita a realização de campimetria, sem prejuízo que, nestes casos particulares, a avaliação seriada está condicionada pela necessidade de anestesia geral;
  - Tomografia de coerência ótica (OCT) espectral que, como exame não-invasivo e de fácil execução, passível de ser realizado em crianças mais jovens e pessoas com défice neurológico *minor*, em substituição de eletrofisiologia nesta monitorização seriada.
6. No seguimento da pessoa com Esclerose Tuberosa deve ser indicado a nível da equipa multidisciplinar de Esclerose Tuberosa:
- a) Consulta de aconselhamento genético uma vez atingida a idade reprodutiva, devendo ser reservado o estudo genético para esse efeito, designadamente para diagnóstico pré-natal ou diagnóstico genético pré-implantatório (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>;



- b) Consulta de aconselhamento genético nos progenitores e familiares de primeiro grau da pessoa com Esclerose Tuberosa (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>.
7. A educação para a saúde dirigida à pessoa, representante legal e/ou cuidador deve ser realizada na unidade de saúde com a equipa multidisciplinar de Esclerose Tuberosa e na consulta de especialidade hospitalar que efetua o seguimento da pessoa com Esclerose Tuberosa, com enfoque em (Nível de Evidência I, Grau de Recomendação 1)<sup>1,2</sup>:
- a) Identificação de crises focais e espasmos infantis em crianças, mesmo quando nunca foram observadas crises de natureza epilética (Nível de evidência III, Grau de Recomendação 2A)<sup>2</sup>;
- b) Sinais de hipertensão intracraniana na pessoa com SEGA e quando deve ser contactada a equipa multidisciplinar de Esclerose Tuberosa ou o Centro de Atendimento do Serviço Nacional de Saúde (Saúde 24) (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 1)<sup>2</sup>;
- c) Tabagismo e controlo ambiental, incluindo cessação tabágica, designadamente nas mulheres com linfangioleiomiomatose (Nível de Evidência II, Grau de Recomendação 2A)<sup>2d</sup>.
8. Nas mulheres com Esclerose Tuberosa, designadamente com linfangioleiomiomatose, não devem ser prescritos anticoncetivos orais com estrogénio (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação 2A)<sup>2</sup>.
9. Qualquer exceção à presente Norma, deve ser fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.
10. O conteúdo da presente Norma será atualizado sempre que a evidência científica assim o determine.

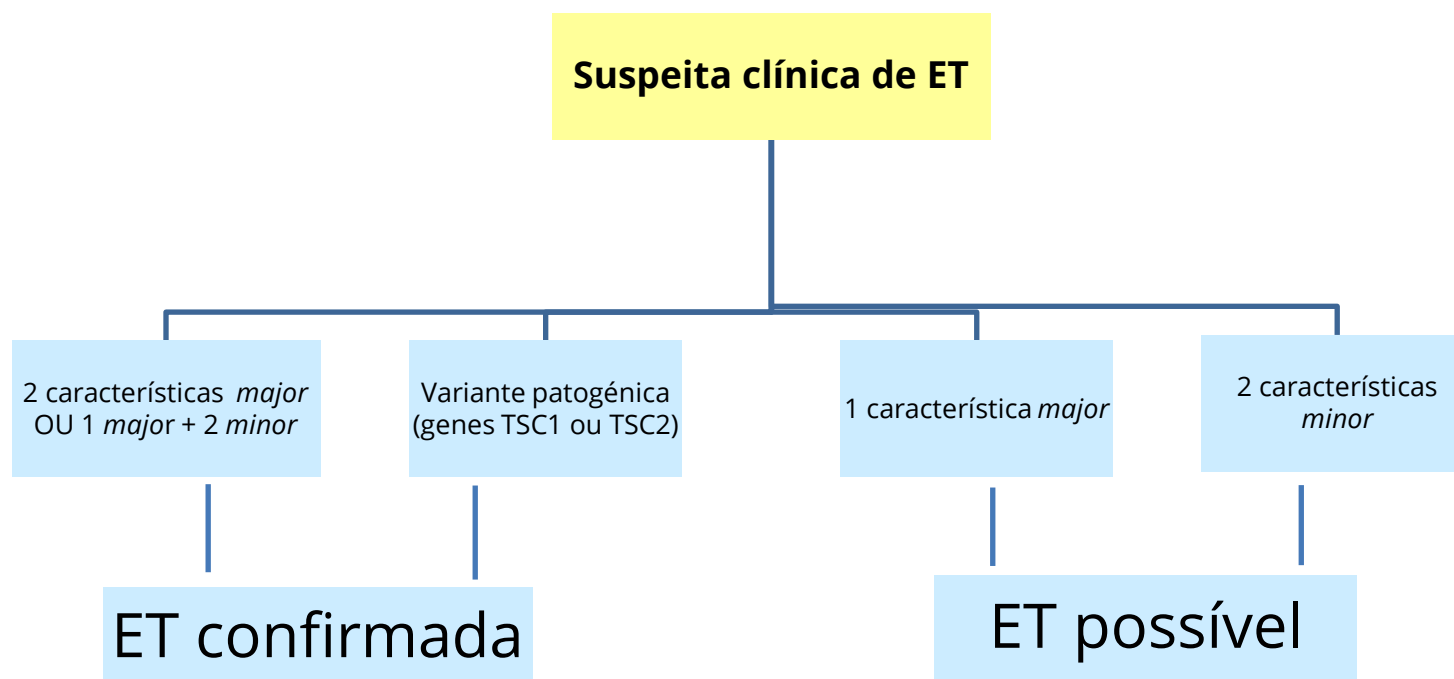
Graça Freitas  
Diretora-Geral da Saúde

---

<sup>d</sup> Despacho n.º 6300/2016 – Diário da República n.º 92/2016, Série II de 2016-05-12.

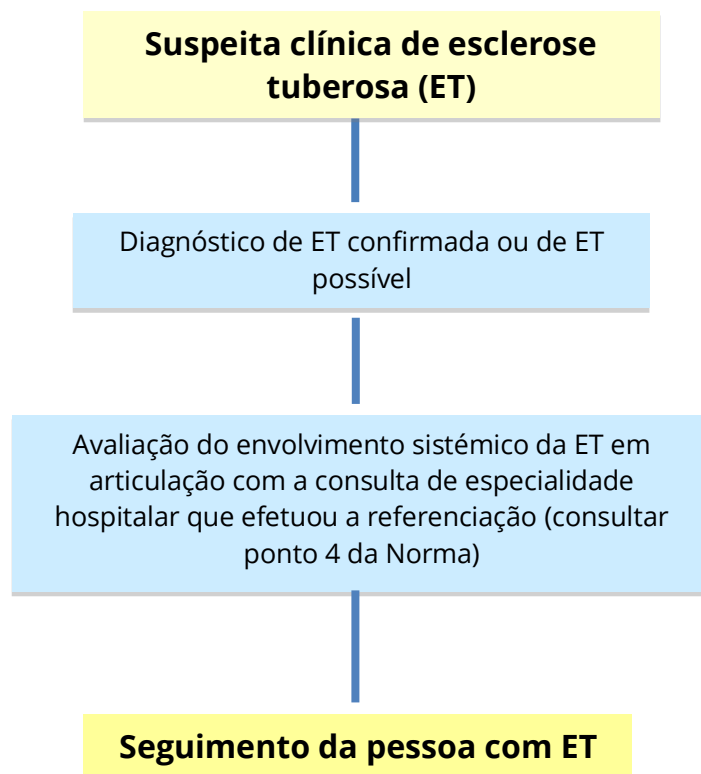
## ALGORITMOS CLÍNICOS

Diagnóstico de Esclerose Tuberosa



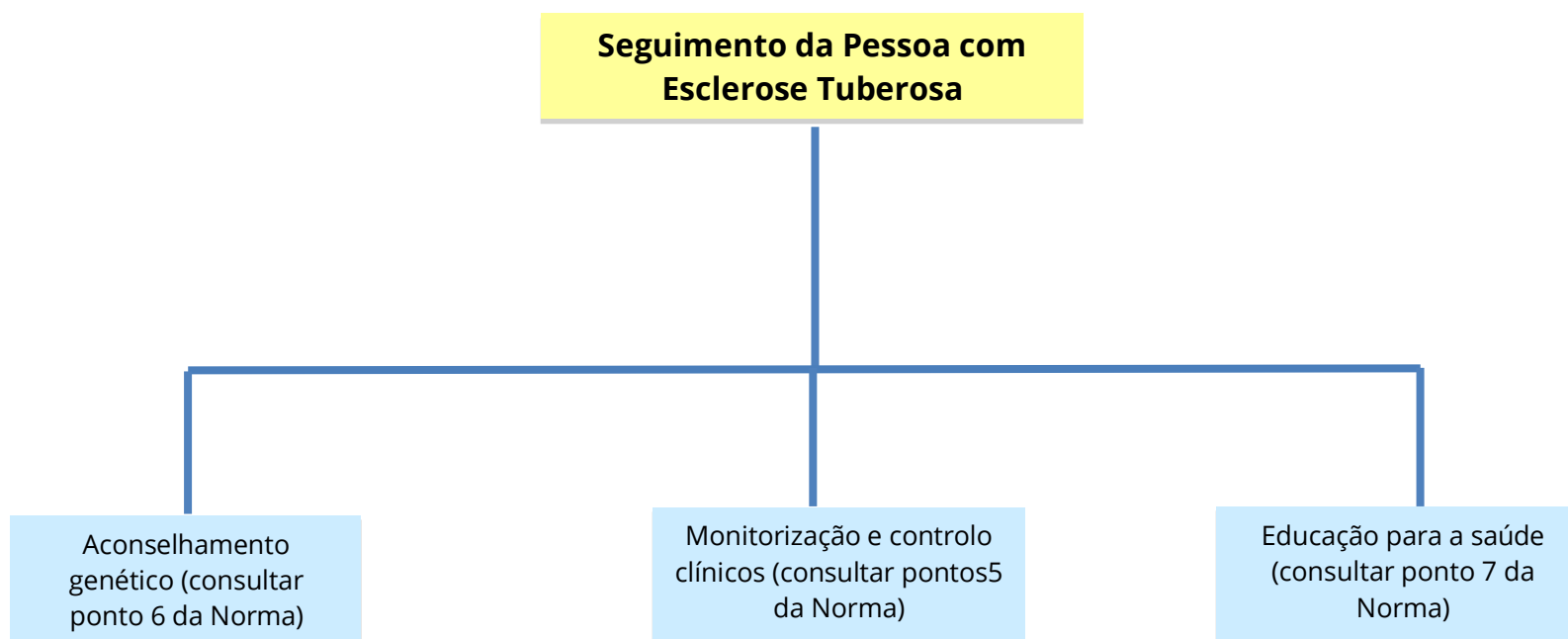


## Avaliação clínica





Seguimento da pessoa com esclerose tuberosa



## INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

### Conceptual

A. A esclerose tuberosa é uma doença multissistémica, de natureza genética, com uma expressividade clínica muito variável<sup>1</sup>.

B. Do ponto de vista genético:

- 1) É uma doença autossómica dominante, embora cerca de dois terços dos casos correspondam a mutações “de novo”, pelo que podem não existir ascendentes afetados<sup>2</sup>;
- 2) Pode ser causada por mutações dos genes *TSC1* ou *TSC2*. Mutações no gene *TSC2* são habitualmente associadas a fenótipos graves e são mais frequentes nos casos esporádicos<sup>1,2,3</sup> embora, dada grande variabilidade da expressividade clínica da doença, este dado não seja relevante na avaliação individual e seguimento de cada pessoa afetada;
- 3) Em cerca de 15% das pessoas com esclerose tuberosa diagnosticada clinicamente não se identifica nenhuma mutação causal nos genes *TSC1* ou *TSC2*. Uma fração substancial destes, parece ser explicado por mosaicismo somático<sup>1,3,16,17</sup>.

### Organizacional

A. Deve ser referenciada a consulta de especialidade hospitalar, a efetivar no prazo máximo de 30 dias, a pessoa que tem (Anexo III):

- 1) Lesões estruturais encefálicas; ou
- 2) Angiomiolipomas de dimensão  $\geq 3$  cm; ou
- 3) Linfangioleiomiomatose; ou
- 4) Hamartomas retinianos com sinais de agressividade.

B. Deve ser referenciada a consulta de especialidade hospitalar, a efetivar no prazo máximo de 150 dias, a pessoa com outras manifestações clínicas suspeitas de esclerose tuberosa não contempladas no ponto anterior (Anexo III).



- C. Deve ser referenciado a consulta de especialidade hospitalar da unidade de saúde com a equipa multidisciplinar de ET, a efetivar no prazo máximo de 60 dias, a pessoa com diagnóstico de esclerose tuberosa confirmada ou de esclerose tuberosa possível (Anexo III).
- D. A informação que acompanha a referência deve incluir:
- 1) Referência específica aos critérios de diagnóstico *major* e *minor* identificados;
  - 2) História clínica incluindo antecedentes pessoais, familiares e exame objetivo;
  - 3) Resultado de exames complementares de diagnóstico relevantes.
- E. A nível da unidade de saúde com a equipa multidisciplinar de ET, a avaliação clínica do envolvimento sistémico na pessoa com ET confirmada ou com ET possível deve ser efetuada por cada uma das especialidades/subespecialidades clínicas envolvidas, articulando-se em complementaridade entre si e com a consulta de especialidade hospitalar que efetuou a referência.
- F. A equipa multidisciplinar de ET deve articular-se com a consulta de especialidade hospitalar de outras unidades de saúde para assegurar o seguimento da pessoa com ET.
- G. Devem ser referenciadas à equipa local de intervenção (ELI) precoce, a efetivar no prazo máximo de 60 dias, as crianças (0-6 anos) com sintomas neuropsiquiátricos associados à ET (TAND) não inseridas em meio escolar<sup>e</sup> (Anexo III).
- H. Deve ser efetuada articulação com a equipa local de intervenção precoce (ELI) precoce no âmbito do seguimento das crianças (0-6 anos) com sintomas neuropsiquiátricos associados à esclerose tuberosa (TAND) não inseridas em meio escolar e referenciadas à respetiva ELI.
- I. A equipa multidisciplinar de ET e a consulta de especialidade hospitalar que efetua o seguimento da pessoa com ET devem articular-se com a unidade de saúde de proximidade/referência (hospital, cuidados de saúde primários) e com a equipa local de intervenção (ELI) precoce, nos cuidados de saúde necessários para o seguimento individual da pessoa com ET.

---

<sup>e</sup> Decreto-Lei N. 281/2009 de 6 de outubro. Cria o Sistema Nacional de Intervenção Precoce na Infância, abreviadamente designado por SNIPI, o qual consiste num conjunto organizado de entidades institucionais e de natureza familiar, com vista a garantir condições de desenvolvimento das crianças [entre os 0 e os 6 anos de idade] com funções ou estruturas do corpo que limitam o crescimento pessoal, social, e a sua participação nas atividades típicas para a idade, bem como das crianças com risco grave de atraso no desenvolvimento.



- J. Para assegurar a continuidade dos cuidados de saúde na transição da idade pediátrica para a idade adulta, particularmente para as pessoas mais severamente afetadas, a unidade de saúde com a equipa multidisciplinar de ET deve estabelecer protocolos de articulação com as consultas de especialidade/subespecialidade hospitalar específicas de pediatria e de adultos.

### Clínica

- A. A pessoa e/ou o representante legal devem ser informados e esclarecidos sobre a situação clínica e contexto individual, impacte da situação clínica no desenvolvimento, no comportamento e autonomia e benefícios e riscos do seguimento.
- B. Deve ser obtido consentimento informado escrito, conforme aplicável (consultar Norma da Direção-Geral da Saúde).
- C. Deve ser emitido um Cartão de Pessoa com Doença Rara (CPDR) à pessoa com o diagnóstico de ET (consultar Norma da Direção-Geral da Saúde).
- D. O diagnóstico assenta em critérios clínicos definidos no *Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update* de 2012 (ver quadro 1, Anexo I)<sup>1,2</sup>. O diagnóstico pode ser realizado *in utero* quando ocorre a identificação de rabdomiomas cardíacos, de tuberomas corticais no feto ou mediante estudo molecular dos genes *TSC1* e *TSC2*<sup>3</sup>.
- E. Estão presentes alterações dermatológicas características na grande maioria das pessoas afetadas:
- 1) As manchas hipomelanóticas, que ocorrem em cerca de 90% das pessoas, surgem tipicamente na infância, e devem ter um diâmetro igual ou superior a 5mm e ser em número igual ou superior a 3. A poliose (áreas circunscritas de cabelo hipomelanótico) deverá ser incluída na contagem de lesões<sup>1</sup>;
  - 2) Os angiofibromas faciais ocorrem em cerca de 75% das pessoas afetadas e surgem na infância (mais habitualmente no período dos 2-5 anos de idade) e devem ser em número igual ou superior a 3. Quando forem em número inferior ou forem de aparecimento mais tardio, pode ser necessária biópsia para confirmação e deverão ser considerados outros diagnósticos diferenciais<sup>1</sup>;

- 3) As placas fibrosas cefálicas podem ocorrer em qualquer local da face e couro cabeludo e são histologicamente idênticos aos angiofibromas faciais<sup>1</sup>;
- 4) Os fibromas ungueais devem ser em número igual ou superior a 2 e são menos frequentes que as restantes manifestações dermatológicas. Surgem habitualmente a partir da segunda década e são mais frequentes nos idosos<sup>1</sup>;
- 5) A placa de chagré é quase sempre específica da ET e ocorre mais frequentemente na região lombar. Tem um aspeto em casca de laranja. Surge habitualmente na primeira década de vida e observa-se em até 50% das pessoas afetadas<sup>1</sup>;
- 6) Lesões cutâneas em *confetti* são máculas hipomelanóticas numerosas, com diâmetro de 1-3mm dispersas numa determinada região. Surgem na primeira década de vida e a incidência é variável. São úteis no diagnóstico em idade pediátrica, dado que no adulto podem ser confundidas com lesões decorrentes da exposição solar crónica<sup>1</sup>.

F. Podem estar presentes alterações características na cavidade oral:

- 1) O picotado no esmalte dentário são depressões punctiformes no esmalte dentário e devem ser em número igual ou superior a 3<sup>1</sup>;
- 2) Os fibromas orais são frequentemente gengivais, mas podem ser observados em qualquer local da mucosa bucal e labial e até mesmo da língua. Podem ocorrer na população normal, devido a trauma recorrente, pelo que terão que existir, pelo menos, dois<sup>1</sup>.

G. Podem existir alterações oculares características:

- 1) Os hamartomas da retina surgem em 30-50 % dos casos, correspondendo a tumores intraoculares benignos, de natureza histológica semelhante aos tuberomas, podendo apresentar-se planos e translúcidos, opacos e morulados ou sob formas de transição<sup>1,5,8</sup>;
- 2) As manchas acrómicas retinianas correspondem a áreas de retina hipopigmentada<sup>1,5,8</sup>.

H. Estão presentes alterações encefálicas na grande maioria das pessoas afetadas:

- 1) A displasia cortical característica da ET são os tuberomas, que ocorrem em até 90% das pessoas afetadas<sup>1</sup>. Podem ainda existir linhas de migração radiária da substância branca que ocorrem



frequentemente em associação com os tuberomas<sup>1,18</sup>. Há relação, embora não linear e com grande variabilidade individual, entre a carga de alterações displásicas e a ocorrência e gravidade de epilepsia, que atinge 60-90% das pessoas com ET<sup>18,19</sup> e as alterações cognitivas e neuro psicológicas associadas à ET<sup>18</sup>;

- 2) Os nódulos subependimários (SEN) são pequenos tumores benignos de natureza glioneuronal localizados ao longo da parede do IIIº ventrículo e ventrículos laterais. Ocorrem em cerca de 80% das pessoas com ET<sup>1,18</sup> e têm um potencial de crescimento muito reduzido;
- 3) Os astrocitomas de células gigantes (SEGA) ocorrem na proximidade dos *foramina* de Monro, e, apesar de histologicamente serem idênticos aos SEN, nos quais parecem ter origem<sup>1</sup> têm potencial de crescimento e podem causar hidrocefalia por obstrução da circulação de líquido<sup>1</sup>. Apresentam um pico de ocorrência e de potencial de crescimento entre os 8 e os 18 anos<sup>18</sup>, sendo este potencial tanto mais elevado quanto maior a sua dimensão, principalmente se  $\geq 1\text{cm}^{18-20}$ , e reduzido depois dos 25 anos de idade. É muito raro o seu aparecimento depois dos 25 anos de idade<sup>2</sup>.
- I. Os rabdomiomas cardíacos ocorrem em 50% das pessoas afetadas e são uma das primeiras manifestações da doença:
  - 1) O tamanho é variável (de milímetros a alguns centímetros), são múltiplos em 90% dos casos e habitualmente regredem com a idade;
  - 2) Nas crianças até aos 2 anos a incidência é de 80-85 %, após os 2 anos são identificados em cerca de 20-25% dos casos, e entre os 9 e os 14 anos a incidência tem um aumento (cerca de 40%), aparentemente relacionado com fatores hormonais;
  - 3) Localizam-se com maior frequência nos ventrículos. Ocasionalmente podem causar obstrução aos tratos de saída ou entrada ventricular, comprometer a função ventricular ou manifestarem-se por arritmia. Podem também localizar-se nas aurículas e comprimir as artérias coronárias, levando a isquemia mio cárdica;
  - 4) Os tumores são mais frequentes nas séries fetais, sendo o diagnóstico feito pelas 20-30 semanas, mas pode ser mais precoce. Manifestam-se como massa na ecocardiografia, arritmia, *hidropsis*



*fetalis* ou derrame pericárdico. Podem aumentar de tamanho no segundo trimestre da gestação, facto atribuído a alterações hormonais e resultar em perda fetal. A identificação pré-natal de um rabdomioma cardíaco implica um risco de 75-80% de ET e se múltiplos a associação é de 100%<sup>1, 21</sup>. As arritmias são comuns, mas de natureza variável (bradiarritmias e taquiarritmias), relacionadas frequentemente com a localização dos rabdomiomas. Associam-se também a pré-excitação ventricular<sup>1, 21, 22</sup>. O seguimento destas situações deve ser feito independentemente do diagnóstico de ET.

J. A linfangioleiomiomatose pulmonar (LAM) caracteriza-se pelo aparecimento de tecido muscular benigno que infiltra todas as estruturas pulmonares e evolui para quistos parenquimatosos múltiplos, pneumotórax de repetição, quilotórax (cerca de 10% dos casos), dispneia de esforço e insuficiência respiratória progressivas<sup>23, 24</sup>:

- 1) Clinicamente afeta quase exclusivamente as mulheres, estando presentes alterações quísticas em pelo menos 30 a 40% das mulheres adultas com ET e é habitualmente sintomática a partir da 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> décadas;
- 2) Cerca de 12% dos homens afetados tem alterações quísticas, mas habitualmente são assintomáticos<sup>1</sup>;
- 3) Um valor sérico > a 900 pg/ml do fator de crescimento do endotélio vascular D (VEGF-D) deve ser considerado muito indicativo de LAM<sup>25, 26</sup>.

K. Os angiomiolipomas são tumores benignos compostos por vasos, músculo liso e tecido adiposo<sup>1</sup>:

- 1) Podem ser encontrados em todos os órgãos, mas são mais frequentes no rim. São necessários 2 para poderem ser contabilizados como critério diagnóstico (em qualquer localização);
- 2) São a lesão renal mais comum nas pessoas com ET; a sua prevalência, número e tamanho aumentam com a idade e são mais frequentes e maiores nas pessoas com ET do sexo feminino, na pré-adolescência e idade adulta;
- 3) Na maioria dos casos são assintomáticos, mas podem manifestar-se por dor lombar, hematúria, hipertensão arterial e doença renal crónica; o risco de rutura e hemorragia é maior nas lesões com diâmetro > 4 cm e durante a gravidez. Raramente os angiomiolipomas renais podem sofrer



transformação maligna (risco não definido); a suspeita da presença de carcinoma de células renais surge quando as lesões são pobres em gordura, de dimensões superiores a 4 cm ou quando apresentam crescimento rápido;

- 4) A realização de exames de imagem, em particular a TAC e RM, nas pessoas com ET, deverá ser condicionada à avaliação risco/benefício em função do grau de função renal pelo risco de toxicidade associada aos produtos de contraste.
- L. A doença renal cística é a segunda manifestação mais frequente de doença renal na pessoa com ET; os quistos podem ser simples ou múltiplos, podendo neste último caso evoluir com proteinúria, hipertensão arterial e doença renal crónica.<sup>27</sup>
- M. A monitorização e controlo clínico, das pessoas com diagnóstico de ET devem ser realizados pelas consultas da especialidade hospitalar incluídas na equipa multidisciplinar de ET e/ou pelas consultas de especialidade hospitalar da unidade de saúde que efetuam o seguimento de patologias ativas (que causam ou tem potencial para causar alterações clínicas ou que tem indicação para tratamento específico).
- N. Em relação às alterações neuropsiquiátricas associadas à ET (TAND) as estratégias de seguimento também devem ser orientadas pelas alterações encontradas (e.g. défice cognitivo, perturbação do espectro do autismo, perturbação de hiperatividade e défice de atenção, ansiedade) (Grau de Recomendação 3)<sup>2,10</sup>. As crianças com TAND em idade escolar devem beneficiar dos apoios e/ou adaptações escolares previstas no Decreto-Lei 3/2008 em função das perturbações concretas que forem identificadas.



## INSTRUMENTO DE AUDITORIA CLÍNICA INTERNA

| Instrumento de Auditoria Clínica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |                        |          |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|----------|-----------------|
| Norma " Diagnóstico e Seguimento da Pessoa com Esclerose Tuberosa em Idade Pediátrica e no Adulto"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |          |                        |          |                 |
| Unidade: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |          |                        |          |                 |
| Data: ____/____/____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          | Equipa auditora: _____ |          |                 |
| <b>1: Diagnóstico de Esclerose Tuberosa Confirmada e de Esclerose Tuberosa Possível</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |          |                        |          |                 |
| Critérios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Sim      | Não                    | N/A      | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que na pessoa, o diagnóstico de esclerose tuberosa (ET) confirmada é efetuado na presença de: variante patogénica nos genes <i>TSC1</i> ou <i>TSC2</i> ; OU duas características <i>major</i> definidas no <i>Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update</i> de 2012 (Anexo I, Quadro 1): manchas cutâneas hipopigmentadas ( $\geq 3$ com diâmetro $\geq 5$ mm, incluindo poliose); angiofibromas ( $\geq 3$ ) ou placa fibrosa cefálica; fibromas ungueais ( $\geq 2$ ); placa de chagré; hamartomas retinianos múltiplos; displasia cortical; nódulos subependimários (SEN); astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA); rabdomioma cardíaco; linfangioleiomiomatose (LAM); angiomiolipomas (AML) ( $\geq 2$ ); OU uma característica <i>major</i> (consultar alínea b) do ponto 1 d presente Norma) e duas características <i>minor</i> definidos no <i>Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update</i> de 2012 (Anexo I, Quadro 1): características <i>major</i> (alínea b) do ponto 1 da presente Norma (Anexo I, Quadro 1): manchas hipopigmentadas cutâneas em <i>confetti</i> ; "picotado" no esmalte dentário ( $\geq 3$ ); fibromas intraorais ( $\geq 2$ ); mancha acrómica retiniana; quistos renais múltiplos; hamartomas não renais |          |                        |          |                 |
| Existe evidência de que na pessoa, o diagnóstico da ET possível é efetuado na presença de uma característica <i>major</i> definida no <i>Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update</i> de 2012; OU duas características <i>minor</i> definidos no <i>Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update</i> de 2012                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |          |                        |          |                 |
| <b>Subtotal</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>0</b> | <b>0</b>               | <b>0</b> |                 |
| <b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | %        |                        |          |                 |
| <b>2. Avaliação Clínica e Seguimento da Pessoa com Esclerose Tuberosa Confirmada ou com Esclerose Tuberosa Possível</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |          |                        |          |                 |
| <b>A: Equipa Multidisciplinar da Esclerose Tuberosa</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |          |                        |          |                 |
| Critérios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Sim      | Não                    | N/A      | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que na pessoa com esclerose tuberosa confirmada ou com esclerose tuberosa possível, a avaliação clínica e o seguimento são efetuados pela equipa multidisciplinar de esclerose tuberosa constituída por médico coordenador e responsáveis designados para as diferentes áreas de especialidades/subespecialidades: oftalmologia, pediatria, neurologia, neurologia pediátrica, neurocirurgia, cardiologia, cardiologia pediátrica, nefrologia, nefrologia pediátrica, urologia, radiologia, neurorradiologia, dermatologia, psiquiatria da infância e da adolescência, psiquiatria, genética médica, pneumologia, ginecologia/obstetrícia, medicina física e de reabilitação e estomatologia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |                        |          |                 |
| <b>Subtotal</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>0</b> | <b>0</b>               | <b>0</b> |                 |
| <b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | %        |                        |          |                 |
| <b>B: Idade Pediátrica (&lt; 18 anos)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |          |                        |          |                 |
| Critérios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Sim      | Não                    | N/A      | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que na pessoa em idade pediátrica com o diagnóstico de esclerose tuberosa é realizada avaliação do envolvimento sistémico na unidade de saúde com a equipa multidisciplinar de esclerose tuberosa, em articulação com a consulta de especialidade hospitalar que efetuou a referência: realização de árvore genealógica com, pelo menos, três gerações, para documentação dos familiares afetados ou em risco; prescrição de teste genético quando o diagnóstico não pode ser confirmado apenas com critérios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |          |                        |          |                 |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |     |     |                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----------------|
| clínicos; prescrição e realização de ressonância magnética crânio-encefálica; deteção de sintomas neuropsiquiátricos associados à ET (TAND); prescrição e realização de eletroencefalograma (EEG) de rotina em idade pediátrica; prescrição e realização de EEG de rotina no adulto que apresenta manifestações epiléticas; prescrição e realização de electroencefalograma (EEG) de 24 horas para avaliação de crises subclínicas, é considerada quando existem alterações no EEG de rotina, especialmente quando apresenta sintomas neuropsiquiátricos associados à ET (TAND); avaliação imagiológica abdominal para rastreio de angiomiolipomas e quistos renais, sendo a ressonância magnética (RM) o meio de eleição para deteção de angiomiolipomas com fraco conteúdo lipídico (pouco visíveis em ecografia ou tomografia axial computadorizada);avaliação da pressão arterial e determinação da função renal; avaliação dermatológica de modo a identificar as alterações cutâneas características da esclerose tuberosa; avaliação estomatológica de modo a identificar as alterações dentárias características da esclerose tuberosa; avaliação cardiológica com ecocardiograma e eletrocardiograma (ECG); avaliação oftalmológica, incluindo fundoscopia sob dilatação e, de acordo com situação clínica e contexto individual, imagem em IR (Infra-Red), autofluorescência (AF) e tomografia de coerência ótica (OCT)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |     |     |                 |
| Subtotal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0   | 0   | 0   |                 |
| ÍNDICE CONFORMIDADE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | %   |     |     |                 |
| C: Adulto (≥ 18 anos)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |     |     |                 |
| Critérios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Sim | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que na pessoa com idade igual ou superior a 18 anos com o diagnóstico de esclerose tuberosa é realizada avaliação do envolvimento sistémico na unidade de saúde com a equipa multidisciplinar de esclerose tuberosa, em articulação com a consulta de especialidade hospitalar que efetuou a referenciação: realização de árvore genealógica com, pelo menos, três gerações, para documentação dos familiares afetados ou em risco; prescrição de teste genético quando o diagnóstico não pode ser confirmado apenas com critérios clínicos; prescrição e realização de ressonância magnética crânio-encefálica, deteção de sintomas neuropsiquiátricos associados à esclerose tuberosa (TAND); prescrição e realização de EEG quando existem manifestações epiléticas; prescrição e realização de electroencefalograma (EEG) de 24 horas para avaliação de crises subclínicas, é considerada quando existem alterações no EEG de rotina, especialmente quando apresenta sintomas neuropsiquiátricos associados à esclerose tuberosa (TAND); avaliação imagiológica abdominal para rastreio de angiomiolipomas e quistos renais, sendo a ressonância magnética (RM) o meio de eleição para deteção de angiomiolipomas com fraco conteúdo lipídico (pouco visíveis em ecografia ou tomografia axial computadorizada); avaliação da pressão arterial e determinação da função renal; rastreio de linfangioleiomiomatose (LAM) em todas as mulheres com estudo da função pulmonar e tomografia computadorizada pulmonar de alta-resolução; avaliação dermatológica de modo a identificar as alterações cutâneas características da esclerose tuberosa; avaliação estomatológica de modo a identificar as alterações dentárias características da esclerose tuberosa; prescrição e realização de eletrocardiograma ECG; prescrição de ecocardiograma quando existem sintomas cardíacos ou antecedentes pessoais de doença cardíaca; avaliação oftalmológica, incluindo fundoscopia sob dilatação e, de acordo com situação clínica e contexto individual, imagem em IR (Infra-Red), autofluorescência (AF) e tomografia de coerência ótica (OCT) |     |     |     |                 |
| Subtotal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0   | 0   | 0   |                 |
| ÍNDICE CONFORMIDADE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | %   |     |     |                 |



| 3: Seguimento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |     |     |                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----------------|
| A: Monitorização das Pessoas com Esclerose Tuberosa com Periodicidade Definida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |     |     |                 |
| Critérios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Sim | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que na pessoa com diagnóstico de esclerose tuberosa é efetuada monitorização de acordo com: prescrição e realização de RM crânio-encefálica a cada 1-3 anos quando idade inferior a 25 anos; com astrocitomas de células gigantes (SEGA) inferior superior ou igual a 1cm, ou em crescimento ou a causar dilatação ventricular, ressonância magnética crânio-encefálica com periodicidade inferior a 1 ano, de acordo com situação clínica e contexto individual; avaliação clínica anual dos sintomas neuropsiquiátricos associados à esclerose tuberosa (TAND); avaliação formal dos sintomas neuropsiquiátricos associados à esclerose tuberosa (TAND) nas idades chave: infância (0-3 anos), idade pré-escolar (4-5 anos), idade escolar (6-11 anos), adolescência (12-17 anos); e início da vida adulta (18-25 anos); avaliação imagiológica de angiomiolipomas (ecografia para monitorização da progressão da doença renal, com periodicidade de a cada 1-3 anos e com periodicidade inferior na presença de angiomiolipomas> 2 cm ou com crescimento superior a 0,5 cm/ano em idade pediátrica e no adulto; ressonância magnética nas pessoas com angiomiolipomas> 3 cm ou de baixo conteúdo lipídico com periodicidade de 1 a 3 anos de acordo com situação clínica e o contexto individual); avaliação clínica, da pressão arterial, e laboratorial da função renal anualmente; avaliação dos sintomas de linfangioleiomiomatose (LAM) nas mulheres com idade igual ou superior a 18 anos, devendo ser considerado sintoma <i>major</i> , a dispneia de esforço de instalação insidiosa e progressiva com avaliação quantificada em todas as consultas; prescrição e realização de tomografia computadorizada torácica de alta resolução a cada 5-10 anos nas mulheres com idade igual ou superior a 18 anos sem evidência de doença pulmonar na avaliação inicial; prescrição e realização de provas de função respiratória anualmente e de tomografia computadorizada torácica de alta resolução a cada 2-3 anos nas pessoas com quistos pulmonares identificados na tomografia computadorizada torácica; avaliação dermatológica completa anualmente; avaliação estomatológica anualmente e ortopantomografia aos 7 anos de idade; ecocardiograma a cada 1-3 anos nas pessoas em idade pediátrica com rabdomiomas cardíacos até à regressão completa destes; eletrocardiograma (ECG) em todas as pessoas assintomáticas a cada 3-5 anos para avaliar a existência de arritmias cardíacas; em pessoas com lesões oculares na avaliação inicial, é efetuada avaliação oftalmológica, pelo menos anualmente; em tratamento com vigabatrina, em que a avaliação da toxicidade desta é feita no início do tratamento e a cada 3 a 6 meses através de fundoscopia sob dilatação, campimetria estática, nas pessoas colaborantes, (considerada habitualmente fiável em crianças com idade igual ou superior a 9 anos, quando o estado neurológico o permita), eletrorretinograma, indicado em crianças com idade inferior a 9 anos ou pessoas cujo estado neurológico não permita a realização de campimetria (sem prejuízo que, nestes casos particulares, a avaliação seriada está condicionada pela necessidade de anestesia geral), tomografia de coerência ótica (OCT) espectral que, como exame não-invasivo e de fácil execução, é passível de ser realizado em crianças mais jovens e pessoas com défice neurológico <i>minor</i> , em substituição da eletrofisiologia nesta monitorização seriada |     |     |     |                 |
| Subtotal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0   | 0   | 0   |                 |
| ÍNDICE CONFORMIDADE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | %   |     |     |                 |
| B: Monitorização das Pessoas com Esclerose Tuberosa de acordo com Situação Clínica e Contexto Individual                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |     |     |                 |
| Critérios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Sim | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |     |     |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----------------|
| Existe evidência de que na pessoa com diagnóstico de esclerose tuberosa é efetuada monitorização de acordo com situação clínica e contexto individual: com astrocitomas de células gigantes (SEGA) em idade pré-escolar ou com défice cognitivo ou com perturbação do comportamento, ressonância magnética crânio-encefálica; com idade superior a 25 anos quando apresenta astrocitomas de células gigantes (SEGA) é efetuada vigilância imagiológica, designadamente dimensão da lesão e estabilidade em exames sucessivos, devidamente fundamentado; prescrição e realização de eletroencefalograma (EEG) nas pessoas com epilepsia confirmada ou suspeita,nas pessoas com sintomas cardiovasculares ou outros fatores de risco e/ou alterações no eletrocardiograma (ECG) ou no ecocardiograma a periodicidade da monitorização depende da situação clínica e do contexto individual e é ponderada realização de monitorização eletrocardiográfica ambulatoria contínua (MEAC) de 24h ou registador de eventos; avaliação oftalmológica com periodicidade inferior a um ano em caso de hamartomas com sinais de agressividade |     |     |     |                 |
| Existe evidência de que na pessoa com esclerose tuberosa sem alterações oftalmológicas na avaliação inicial, a reavaliação é feita caso surjam sinais ou sintomas oculares de novo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |     |     |                 |
| Existe evidência de que na pessoa com esclerose tuberosa é efetuada avaliação médica em situações de mudança brusca de comportamento para excluir causas subjacentes (astrocitomas de células gigantes (SEGA), epilepsia, doença renal)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |     |     |     |                 |
| Subtotal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0   | 0   | 0   |                 |
| ÍNDICE CONFORMIDADE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | %   |     |     |                 |
| C: Ausência de Monitorização Imagiológica das Pessoas com Esclerose Tuberosa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |     |                 |
| Critérios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Sim | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que na pessoa com esclerose tuberosa e com idade superior a 25 anos que não apresenta astrocitomas de células gigantes (SEGA) não é efetuada vigilância imagiológica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |     |     |                 |
| Subtotal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0   | 0   | 0   |                 |
| ÍNDICE CONFORMIDADE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | %   |     |     |                 |
| 4: Aconselhamento Genético                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |     |     |                 |
| Critérios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Sim | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que no seguimento da pessoa com esclerose tuberosa é indicada consulta de aconselhamento genético uma vez atingida a idade reprodutiva, sendo reservado o estudo genético para este efeito, designadamente para diagnóstico pré-natal ou diagnóstico genético pré-implantatório                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |     |     |                 |
| Existe evidência de que no seguimento da pessoa com esclerose tuberosa é indicada consulta de aconselhamento genético nos progenitores e familiares de primeiro grau da pessoa com esclerose tuberosa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |     |     |                 |
| Subtotal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0   | 0   | 0   |                 |
| ÍNDICE CONFORMIDADE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | %   |     |     |                 |
| 5: Educação para a Saúde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |     |     |                 |
| Critérios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Sim | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que a educação para a saúde dirigida à pessoa, representante legal e/ou cuidador é realizada na unidade de saúde com a equipa multidisciplinar de esclerose tuberosa e na consulta de especialidade hospitalar que efetua o seguimento da pessoa com esclerose, com enfoque em: identificação de crises focais e espasmos infantis em crianças, mesmo quando nunca foram observadas crises de natureza epilética; sinais de hipertensão intracraniana na pessoa com SEGA e quando deve ser contactada a equipa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |     |     |                 |



|                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |     |                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----------------|
| multidisciplinar de esclerose tuberosa ou o Centro de Atendimento do Serviço Nacional de Saúde (Saúde 24); tabagismo e controlo ambiental, incluindo cessação tabágica, designadamente nas mulheres com linfangioleiomiomatose (LAM) |     |     |     |                 |
| Subtotal                                                                                                                                                                                                                             | 0   | 0   | 0   |                 |
| ÍNDICE CONFORMIDADE                                                                                                                                                                                                                  | %   |     |     |                 |
| 6: Prescrição de Anticoncetivos Orais com Estrogénio                                                                                                                                                                                 |     |     |     |                 |
| Critérios                                                                                                                                                                                                                            | Sim | Não | N/A | EVIDÊNCIA/FONTE |
| Existe evidência de que na mulher com esclerose tuberosa, designadamente com linfangioleiomiomatose (LAM), não são prescritos anticoncetivos orais com estrogénio                                                                    |     |     |     |                 |
| Subtotal                                                                                                                                                                                                                             | 0   | 0   | 0   |                 |
| ÍNDICE CONFORMIDADE                                                                                                                                                                                                                  | %   |     |     |                 |

**Avaliação de cada padrão:**  $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$

## FUNDAMENTAÇÃO

- A. Estima-se que a ET afete cerca de 1 milhão de pessoas mundialmente. Tem uma incidência de 1/6000-10000 nados-vivos e uma prevalência de 1/20000 habitantes<sup>28</sup> com uma estimativa para Portugal, de cerca de 500 pessoas.
- B. Em Portugal não existem dados publicados, mas são conhecidas cerca de 160 famílias afetadas<sup>f</sup>.
- C. A ET é uma doença multissistémica, com manifestações muito variáveis, em termos qualitativos e de severidade, havendo, no entanto, manifestações mais características de cada grupo etário<sup>1-3</sup>.
- D. O atingimento é variável, num espetro que envolve pessoas assintomáticas (cujo diagnóstico é feito após diagnóstico dos filhos), a um atingimento multissistémico, com início precoce dos sintomas e com incapacidade<sup>29</sup>.
- E. Apesar de não existirem estudos sobre a esperança média de vida, as pessoas com ET correm o risco de complicações com risco de vida<sup>29</sup> que devem ser tratadas de forma rápida e adequada, melhorando o prognóstico.
- F. As principais causas de morte nas pessoas com ET são a patologia neurológica (SEGA, epilepsia refratária), a patologia renal (hemorragia dos angiomiolipomas, insuficiência renal crónica) e a patologia pulmonar (pneumotórax e insuficiência respiratória)<sup>29</sup>.
- G. O diagnóstico precoce e intervenção atempada das pessoas em idade pediátrica permitirá minimizar ou evitar a incapacidade na vida adulta.
- H. O diagnóstico e seguimento das pessoas com ET nos termos da presente Norma pretende garantir a acessibilidade e equidade no acesso aos cuidados de saúde.
- I. O seguimento das pessoas com ET em unidades de saúde que dispõem de todas as especialidades/subespecialidades para constituir uma equipa multidisciplinar de ET e nas consultas de especialidade hospitalar para o seguimento de patologias ativas, nos termos da presente Norma, pretende assegurar a efetividade dos cuidados de saúde.

---

<sup>f</sup> Fonte: Associação de Esclerose Tuberosa em Portugal (AETN). Dados de 2016.

- J. A monitorização clínica e a sua periodicidade são definidas na presente Norma que identifica as pessoas com ET que devem ser seguidas de acordo com a situação clínica e contexto individual.
- K. No seguimento das pessoas com ET, reveste-se da maior importância a complementaridade e a coordenação das diferentes especialidades/subespecialidades envolvidas.

### **AVALIAÇÃO**

A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditorias externas e internas.

### **APOIO CIENTÍFICO**

- A. A proposta da presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e do Conselho para Auditoria e Qualidade e Colégios de Especialidade da Ordem dos Médicos.
- B. O conteúdo da presente Norma foi sujeito a validação científica pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas, criada pelo Despacho n.º 8468/2015, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 149, de 3 de agosto de 2015.
- C. Os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.

### **Siglas/Acrónimos**

| Sigla/Acrónimo | Designação                                  |
|----------------|---------------------------------------------|
| AF             | Autofluorescência                           |
| ECG            | Eletrocardiograma                           |
| EEG            | Eletroencefalograma                         |
| ET             | Esclerose Tuberosa                          |
| IR             | Infra-Red                                   |
| LAM            | Linfoangioleiomiomatose pulmonar            |
| OCT            | Tomografia de Coerência Ótica               |
| RM             | Ressonância Magnética                       |
| SEGA           | Astrocitomas de células gigantes            |
| SEN            | Nódulos subependimários                     |
| TAND           | Sintomas neuropsiquiátricos associados à ET |
| TC             | Tomografia computadorizada                  |

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Northrup H, Krueger D. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology* 2013; 49:243-254
2. Krueger D, Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology* 2013; 49:255-265
3. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous Sclerosis. *Lancet* 2008;372 (Aug 23):657-668
4. Bai DY, Wang X, Zhao JY, et al. Comparison of Color Fundus Photography, Infrared Fundus Photography, and Optical Coherence Tomography in Detecting Retinal Hamartoma in Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *Chinese Medical Journal* 2016;129:1229-35.
5. Hodgson N, Kinori M, Goldbaum MH, et al. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Jul 22. doi: 10.1111
6. Pichi F, Massaro D, Serafino M, et al. Retinal Astrocytic Hamartoma: Optical Coherence Tomography Classification and Correlation With Tuberous Sclerosis Complex. *Retina*. 2016 Jun;36(6):1199-208
7. Xu L, Burke TR, Greenberg JP, et al. Infrared Imaging and Optical Coherence Tomography Reveal Early-Stage Astrocytic Hamartomas Not Detectable by Fundoscopy *Am J Ophthalmol* 2012;153:883– 889
8. Abdolrahimzadeh S, Plateroti AM, Recupero SM, et al. An Update on the Ophthalmologic Features in the Phakomatoses. *Journal of Ophthalmology* <sup>SEP</sup> Volume 2016, Article ID 3043026,
9. Shields CL, Benevides R, Materin MA, et al. Optical Coherence Tomography of Retinal Astrocytic Hamartoma in 15 Cases. *Ophthalmology* 2006;113:1553–1557
10. Jeste SS, Varcin KJ, Hellemann GS, et al. Symptom profiles of autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2016 Aug 23;87(8):766-72
11. Manoukian SB, Kowal DJ. Comprehensive imaging manifestations of tuberous sclerosis. *AJR* 2015; 204:933–943
12. Krishnan A, Kaza RK, Vummidi DR. Cross-sectional Imaging Review of Tuberous Sclerosis. *Radiologic Clinics of North America* 2016; 54:423–440

13. Vigabatrin Paediatric Advisory Group. Guideline for prescribing vigabatrin in children has been revised. BMJ : British Medical Journal. 2000;320(7246):1404-5.
14. Wilton LV, Stephens MOB, Mann RD. Visual field defect associated with vigabatrin: observational cohort study. BMJ 1999;319:1165-6.
15. Miller NR, Johnson MA, Paul SR, et al. Visual dysfunction in patients receiving vigabatrin: clinical and electrophysiologic findings. Neurol- ogy 1999;53:2082-7.
16. Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JB, et al. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. Journal of Medical Genetics 1989;26:28-31
17. Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, et al. Mosaic and Intronic Mutations in TSC1/TSC2 Explain the Majority of TSC Patients with No Mutation Identified by Conventional Testing. Korf BR, ed. PLoS Genetics. 2015;11(11):e1005637. doi:10.1371/journal.pgen.1005637.
18. Rovira A, Ruiz-Falcó ML, García-Esparza E, et al. Recommendations for the radiological diagnosis and follow-up of neuropathological abnormalities associated with tuberous sclerosis complex. J Neurooncol (2014) 118:205-223
19. Macaya a, Torra R. Recomendaciones para el manejo multidisciplinaty del complejo sclerosis tuberosa. Med Clin (Barc).2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.04.004>
20. Jozwiak S, Nabbout R, Curatolo P. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol 17 (2013) 348-352
21. Hinton, R.B, Prakash, A., Romp, R.L., et al. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the international tuberous sclerosis consensus group. J. Am. Heart Assoc. 2014, 3, e001493.
22. Castilla Cabanes E, Lacambra Blasco I. Multiple Cardiac Rhabdomyomas, Wolff-Parkinson-White Syndrome, and Tuberous Sclerosis: An Infrequent Combination. Case Reports in Pediatrics. 2014;2014:973040. doi:10.1155/2014/973040.



23. Francis X, McCormack, Nishant Gupta, et al, on behalf of the ATS/JRS committee on Lymphangioleiomyomatosis. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical and Practice guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management Am J. of Respir Crit. Care Med. Vol 194, Iss 6, pp 748-761, Sep 15, 2016
24. S.R. Johnson, J. F. Cordier, R. Lazor, et al. The Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Journal 2010 35: 14-26 DOI: 10.1183/09036.00076209.
25. Radzikowska E, Jaguś P, Sobiecka M, et al. Correlation of serum vascular endothelial growth factor-D concentration with clinical presentation and course of lymphangioleiomyomatosis. Respir Med. 2015 Nov;109(11):1469-75.
26. Lisa R. Young, Rhonda VanDyke, Peter M. Serum Vascular Endothelial Growth Factor-D Prospectively Distinguishes Lymphangioleiomyomatosis From Other Diseases. Chest. 2010 Sep; 138(3): 674-681.
27. V Torres, W Bennett. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. Oct 2016. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
28. O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, et al. Prevalence of Tuberous Sclerosis estimated by capture-recapture analysis. Lancet 1998;352:318-19
29. Moavero R, Romagnoli G, Graziola F, et al. Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors and Life-Threatening Conditions in Tuberous Sclerosis Complex. Seminars in Pediatric Neurology 2015 Dec;22(4):282-94.



## ANEXOS

### Anexo I – Critérios clínicos

Quadro 1 – Critérios clínicos de diagnóstico da esclerose tuberosa de acordo com o *Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update* de 2012<sup>1</sup>

| Características <i>Major</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Características <i>Minor</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Máculas cutâneas hipomelanóticas (<math>\geq 3</math> com diâmetro <math>\geq 5</math>mm, incluindo poliose)</li> <li>2. Angiofibromas (<math>\geq 3</math>) ou placa fibrosa cefálica</li> <li>3. Fibromas ungueais (<math>\geq 2</math>)</li> <li>4. Placa de Chagré</li> <li>5. Hamartomas retinianos múltiplos</li> <li>6. Displasia cortical</li> <li>7. Nódulos subependimários</li> <li>8. Astrocitoma subependimário de células gigantes</li> <li>9. Rabdomioma cardíaco</li> <li>10. Linfangioleiomiomatose</li> <li>11. Angiomiolipomas (<math>\geq 2</math>)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Máculas hipomelanóticas cutâneas em <i>confetti</i></li> <li>2. “Picotado” no esmalte dentário (<math>\geq 3</math>)</li> <li>3. Fibromas intraorais (<math>\geq 2</math>)</li> <li>4. Mancha acrómica retiniana</li> <li>5. Quistos renais múltiplos</li> <li>6. Hamartomas não renais</li> </ul> |



## Anexo II – Seguimento da pessoa com esclerose tuberosa

Tabela 1 - Monitorização clínica nas pessoas com diagnóstico de esclerose tuberosa

| Monitorização clínica nas pessoas com diagnóstico de esclerose tuberosa (ET) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cardiologia/<br/>cardiologia<br/>pediátrica</b>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Realização de ecocardiograma a cada 1-3 anos em idade pediátrica até à regressão completa dos rabdomiomas cardíacos;</li> <li>Prescrição de ECG em todas as pessoas assintomáticas a cada 3-5 anos para avaliar a existência de problemas da condução;</li> <li>Nas pessoas com sintomas cardiovasculares ou outros fatores de risco e/ou alterações no ECG ou ecocardiograma a periodicidade da monitorização deve ser de acordo com a situação clínica e contexto individual.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Dermatologia</b>                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Observação dermatológica completa anualmente, com o recurso à observação pela luz de Wood</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Estomatologia</b>                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliação estomatológica anualmente</li> <li>Realização de ortopantomografia aos 7 anos de idade</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Genética médica</b>                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Reservar a prescrição de estudo genético para efeitos de aconselhamento genético, designadamente de diagnóstico pré-natal ou diagnóstico genético pré-implantatório.</li> <li>Indicar aconselhamento genético nos progenitores e familiares de primeiro grau da pessoa com ET</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Nefrologia/<br/>nefrologia<br/>pediátrica/ urologia</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prescrição de avaliação imagiológica para avaliação de angiomiolipomas a cada 1-3 anos: Prescrição de ecografia para monitorização da progressão da doença renal, exceto nas pessoas com angiomiolipomas de baixo conteúdo lipídico, nos quais prescrever RM.</li> <li>Avaliação da pressão arterial e realização de avaliação clínica e laboratorial da função renal anualmente.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Neurologia/<br/>neurologia<br/>pediátrica</b>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pessoas com ET com idade inferior a 25 anos: <ul style="list-style-type: none"> <li>Prescrição de RM crânio-encefálica a cada 1-3 anos;</li> <li>Nas pessoas com astrocitomas de células gigantes (SEGA) grandes, em crescimento ou a causar dilatação ventricular, prescrição de RM com periodicidade de acordo com situação clínica e contexto individual.</li> </ul> </li> <li>Pessoas com ET com idade superior a 25 anos: <ul style="list-style-type: none"> <li>Não efetuar vigilância imagiológica se não apresentarem SEGA.</li> <li>Nas pessoas com história de SEGA em crescimento durante a infância, prescrição de RM regulares na vida adulta para monitorizar o crescimento dos mesmos.</li> </ul> </li> <li>Prescrição de EEG nas pessoas com epilepsia confirmada ou suspeita, com periodicidade de acordo com situação clínica e contexto individual.</li> </ul> |
| <b>Oftalmologia</b>                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliação oftalmológica anualmente: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nas pessoas com alterações oftalmológicas na avaliação inicial;</li> <li>De acordo com a situação clínica e contexto individual podendo esta ser mais frequente: <ul style="list-style-type: none"> <li>Em caso de hamartomas com apresentem sinais de agressividade; ou</li> <li>Nas pessoas tratadas com vigabatrina.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>A avaliação da toxicidade da vigabatrina deve ser realizada por:</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



- Fundoscopia e campimetria estática nas pessoas colaborantes, habitualmente crianças > 9 anos, quando o estado neurológico o permita;
- Na criança com idade  $\leq 9$  anos ou quando o estado neurológico não permita colaboração, deve ser utilizado o OCT espectral ou o eletrorretinograma, sem prejuízo de que a avaliação seriada por eletrofisiologia nas crianças mais pequenas não deva ser indicada, dada a necessidade da criança ser submetida a anestesia geral.

#### **Pneumologia**

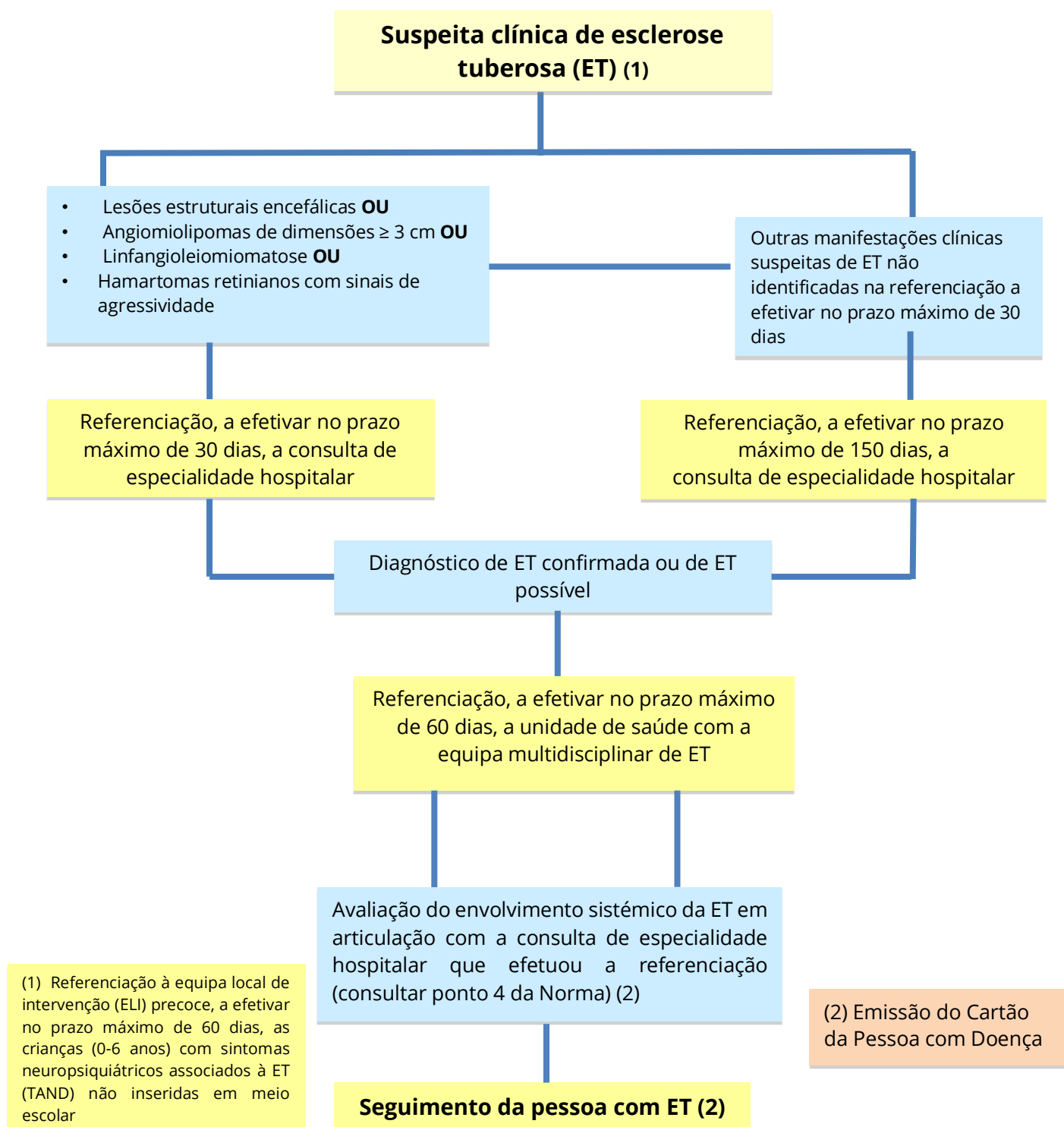
- Avaliação dos sintomas de LAM nas mulheres com idade igual ao superior a 18 anos;
- Prescrição e realização de TC torácica de alta resolução a cada 5-10 anos nas pessoas sem evidência de doença pulmonar na avaliação inicial;
- Na pessoa com quistos pulmonares identificados:
  - Provas de função respiratória anualmente;
  - TC torácica de alta resolução a cada 2-3 anos
  - Considerar um valor sérico > a 900 pg/ml do fator de crescimento do endotélio vascular D (VEGF-D) indicativo de LAM.

#### **Psiquiatria/ psiquiatria da infância e da adolescência**

- Avaliação clínica anual dos sintomas neuropsiquiátricos associados à ET (TAND);
- Avaliação formal nas idades chaves: infância (0-3 anos), idade pré-escolar (3-6 anos), idade escolar (6-9 anos), adolescência (12-16A) e início da vida adulta (18-25 anos);
- Orientação para avaliação médica em situações de mudança brusca de comportamento para excluir causas subjacentes (SEGA, convulsões, doença renal).



### Anexo III - Referenciação





## Anexo IV – Tabela de Evidência

Quadro 1– Classificação dos graus de recomendação de acordo com *National Comprehensive Cancer Network*

| Classificação do Grau de Recomendação |                                                                                                 |                                                                                                                |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                     | Baseado em evidência de alto-nível; existe consenso uniforme de que a intervenção é apropriada  | Baseado num estudo de classe I ou 2 estudos consistentes de classe II ou 3 estudos consistentes de classe III  |
| 2A                                    | Baseado em evidência de menor nível; existe consenso uniforme de que a intervenção é apropriada | Baseado num estudo de classe II ou 2 estudos consistentes de classe II ou 2 estudos consistentes de classe III |
| 2B                                    | Baseado em evidência de menor nível; existe consenso de que a intervenção é apropriada          | Baseado num estudo de classe III ou 2 estudos consistentes de classe IV                                        |
| 3                                     | Baseado em qualquer nível de evidência; não é possível obter consenso na intervenção apropriada | Baseado em estudos de classe IV não consistentes, ou inadequados para elaboração de consensos                  |
| Classificação do Nível de Evidência   |                                                                                                 |                                                                                                                |
| Classe I                              | Estudos prospetivos, randomizados, duplamente cegos realizados em populações representativas    |                                                                                                                |
| Classe II                             | Estudos prospetivos, cegos, com grupo controlo realizados em populações representativas         |                                                                                                                |
| Classe III                            | Todos os outros estudos controlados realizados em populações representativas                    |                                                                                                                |
| Classe IV                             | Estudos não controlados, casuísticas, casos clínicos e opiniões de peritos                      |                                                                                                                |