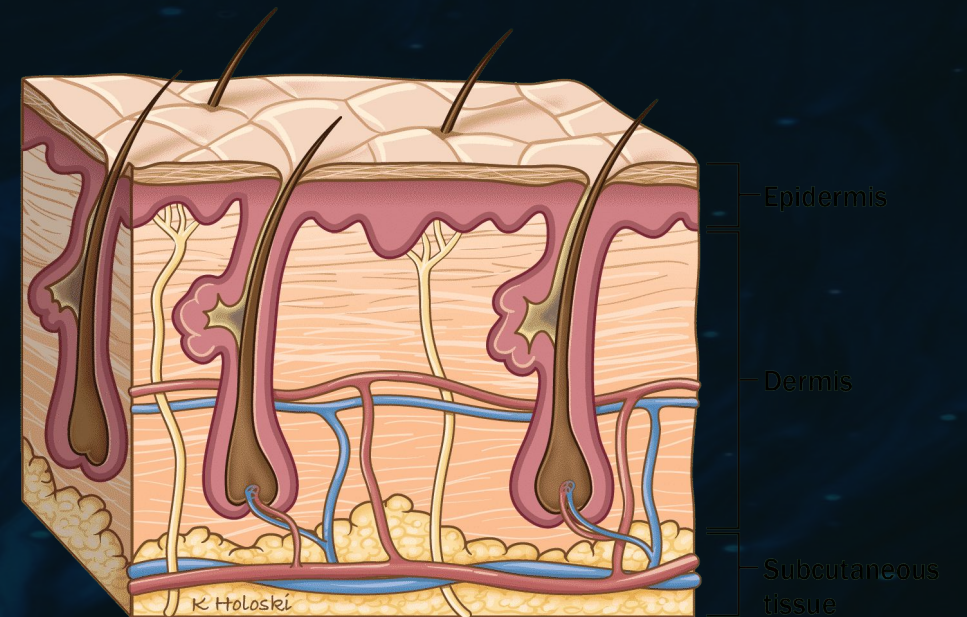


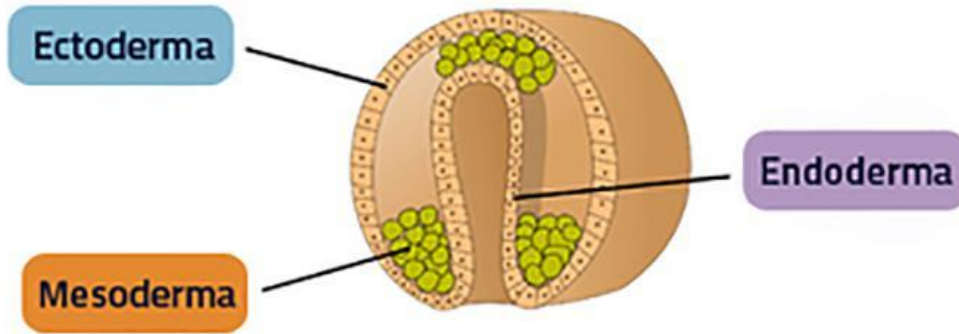


A pele e o cérebro: o que eles têm em comum?

Você sabia que a pele e o cérebro se formam juntos no início da vida?



Folhetos Embrionários



No início da gestação, pele e cérebro vêm da mesma camada de células: o ectoderma

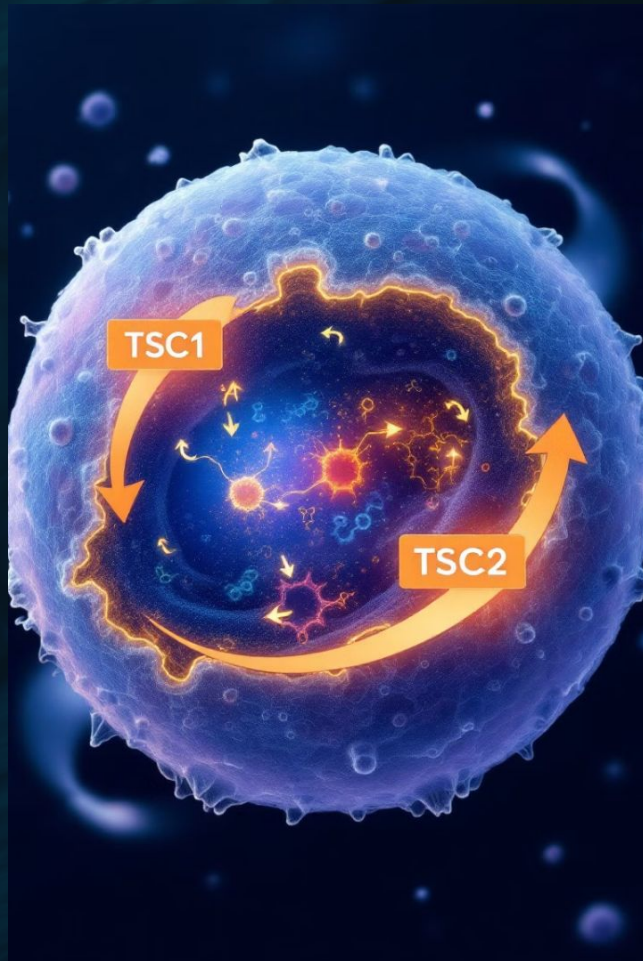
Isso significa que alterações genéticas que afetam o cérebro também podem afetar a pele

Ectoderma
Epiderme
Anexos epidérmicos
Sistema nervoso
Cavidades

Mesoderma
Derme
Ossos e Músculos
Sistemas circulatório e reprodutor

Endoderma
Sistema respiratório
Órgãos do sistema digestório

Complexo Esclerose Tuberosa - O que acontece nessa doença?



1

Genes TSC1 e
TSC2
Alteração genética

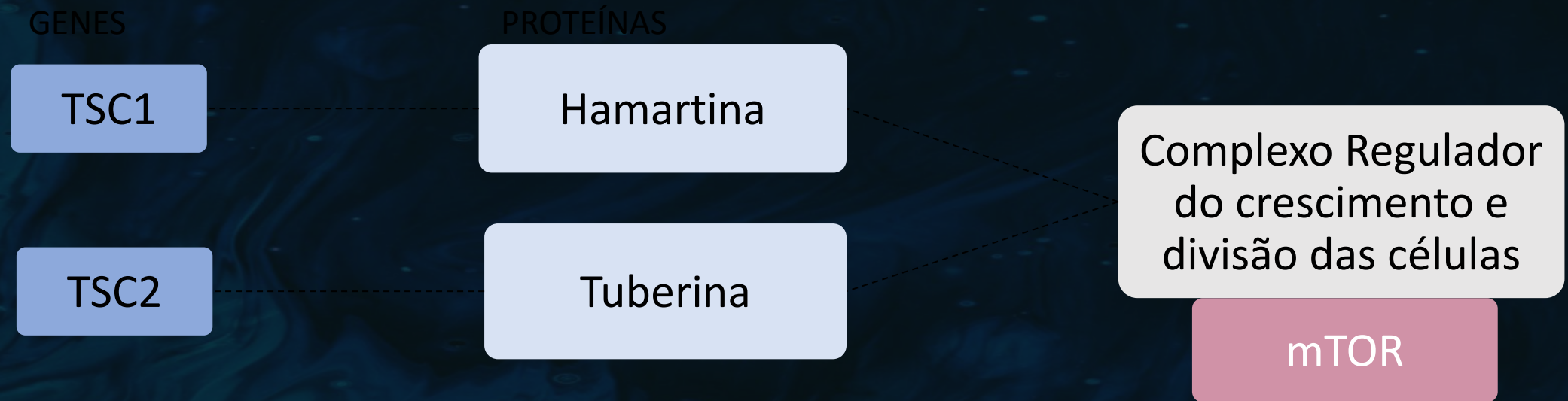
2

Crescimento
celular
Leva à formação de tumores
desordenado

Como acontece a divisão e crescimento celular normalmente?

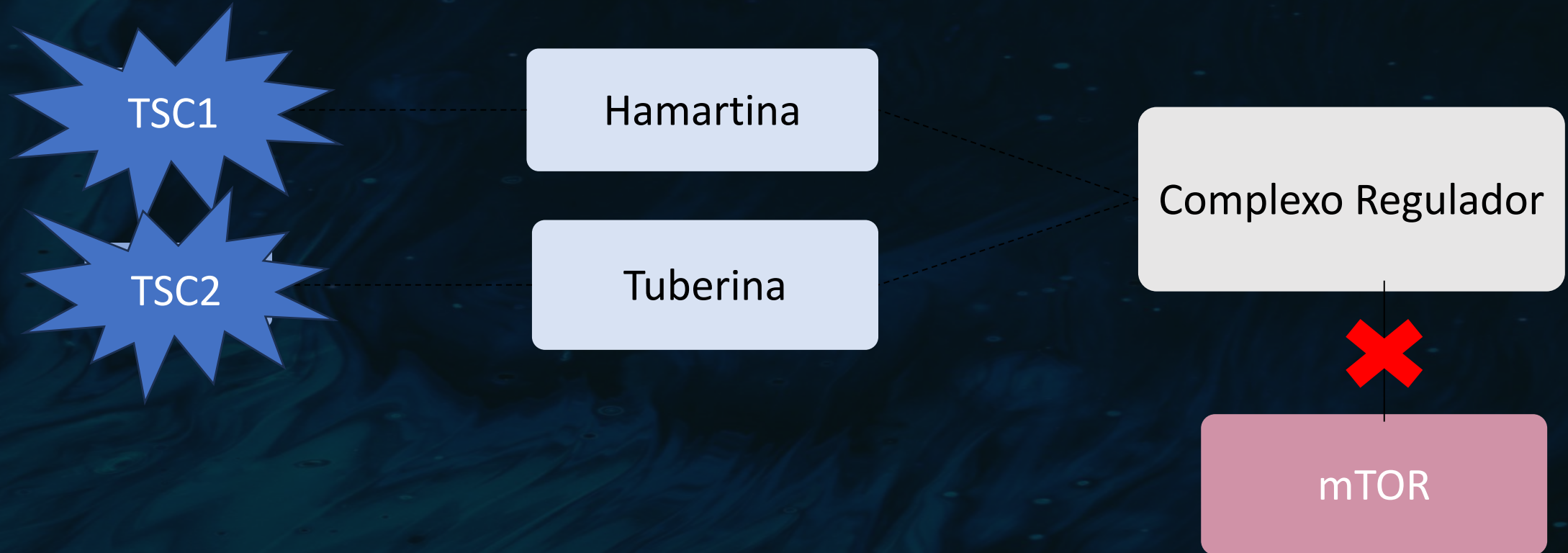


Como acontece a divisão e crescimento celular normalmente?



E no Complexo Esclerose Tuberosa?

Autossômica dominante 1/10.000 – 2.000.000 de pessoas



Materiais de construção



Carpinteiro

Encanador

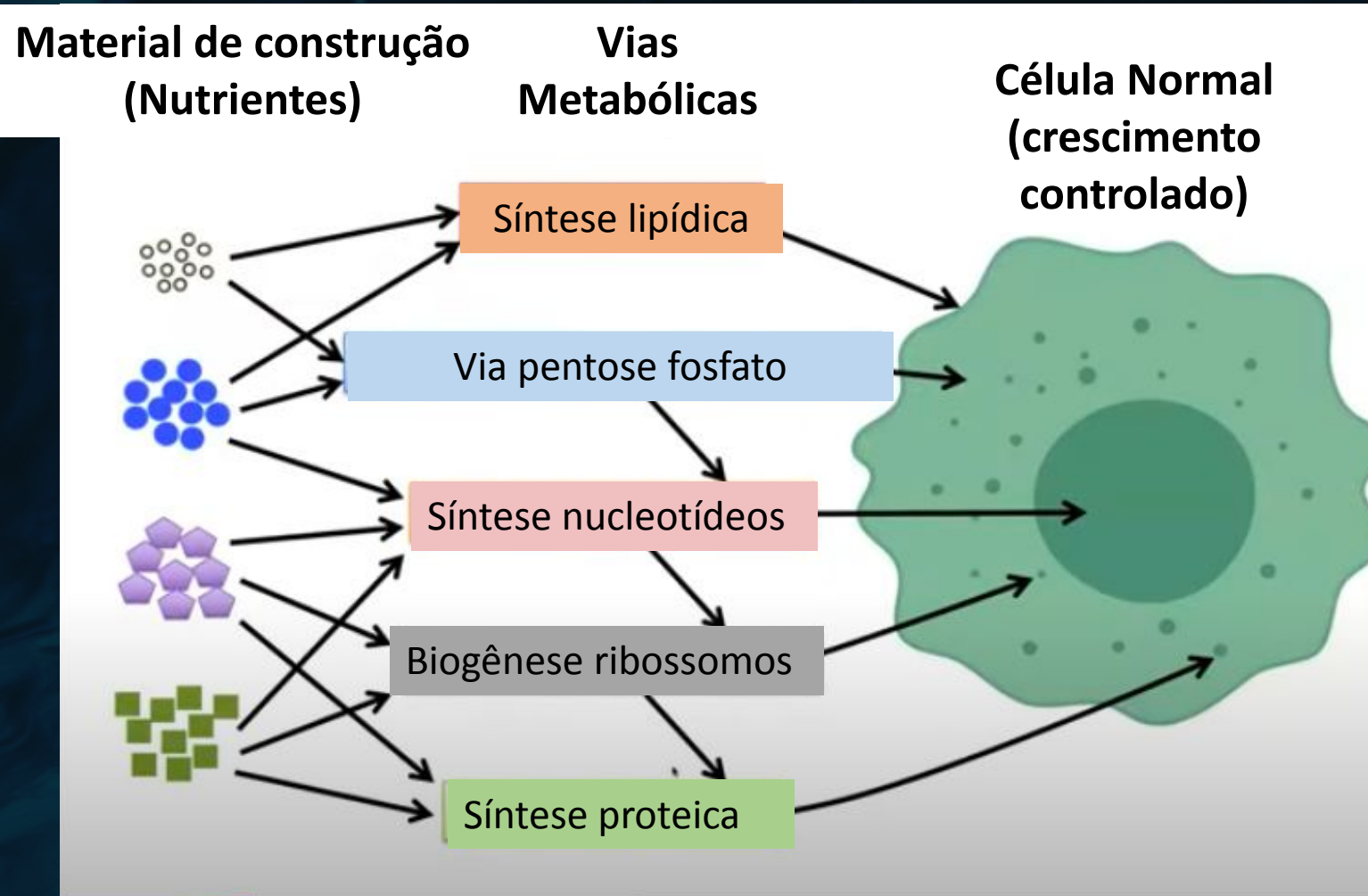
Pedreiro

Eletricista

Marceneiro

Casa nova





Empreiteiro



Carpinteiro

Encanador

Pedreiro

Eletricista

Marceneiro

Casa nova



Sinalização
correta do
Crescimento

TSC

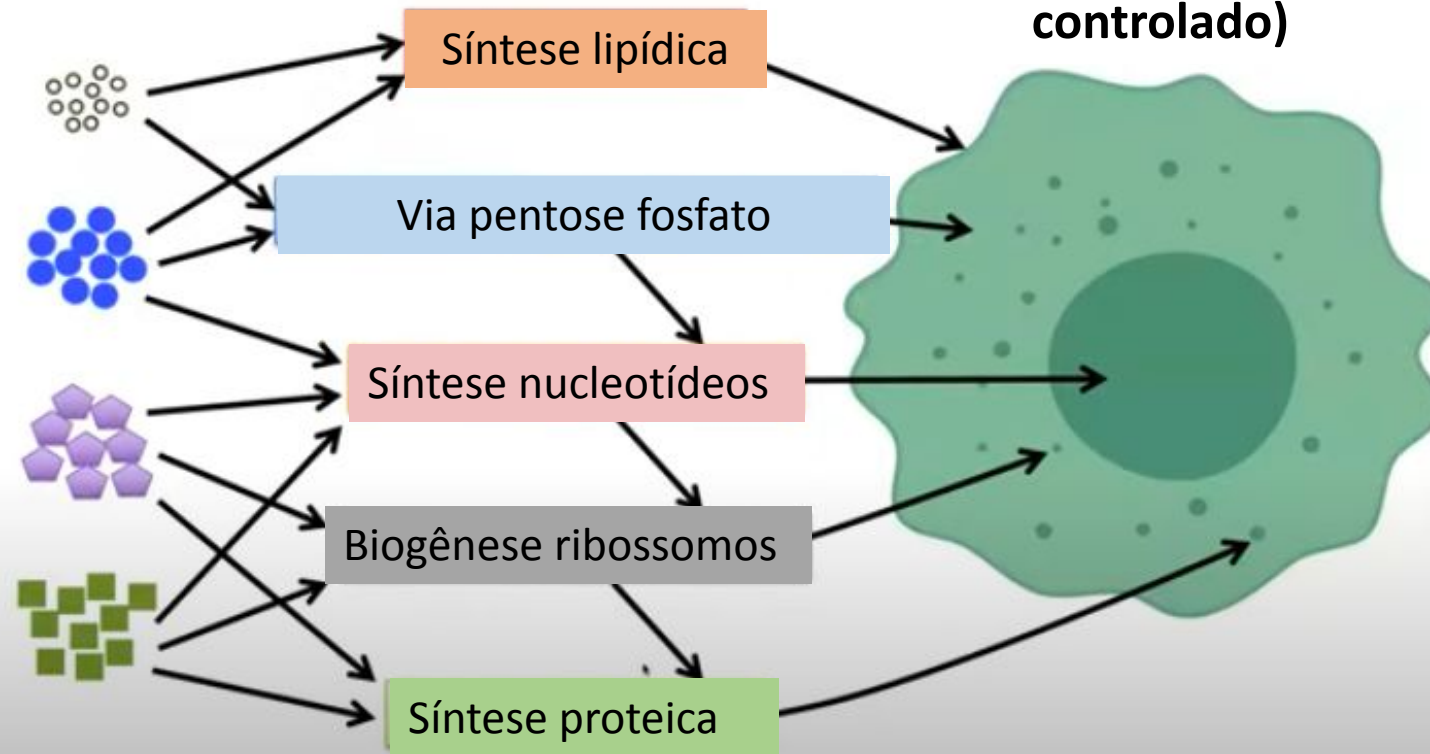


mTOR

Material de construção
(Nutrientes)

Vias
Metabólicas

Célula Normal
(crescimento
controlado)



Empreiteiro



Carpinteiro

Encanador

Pedreiro

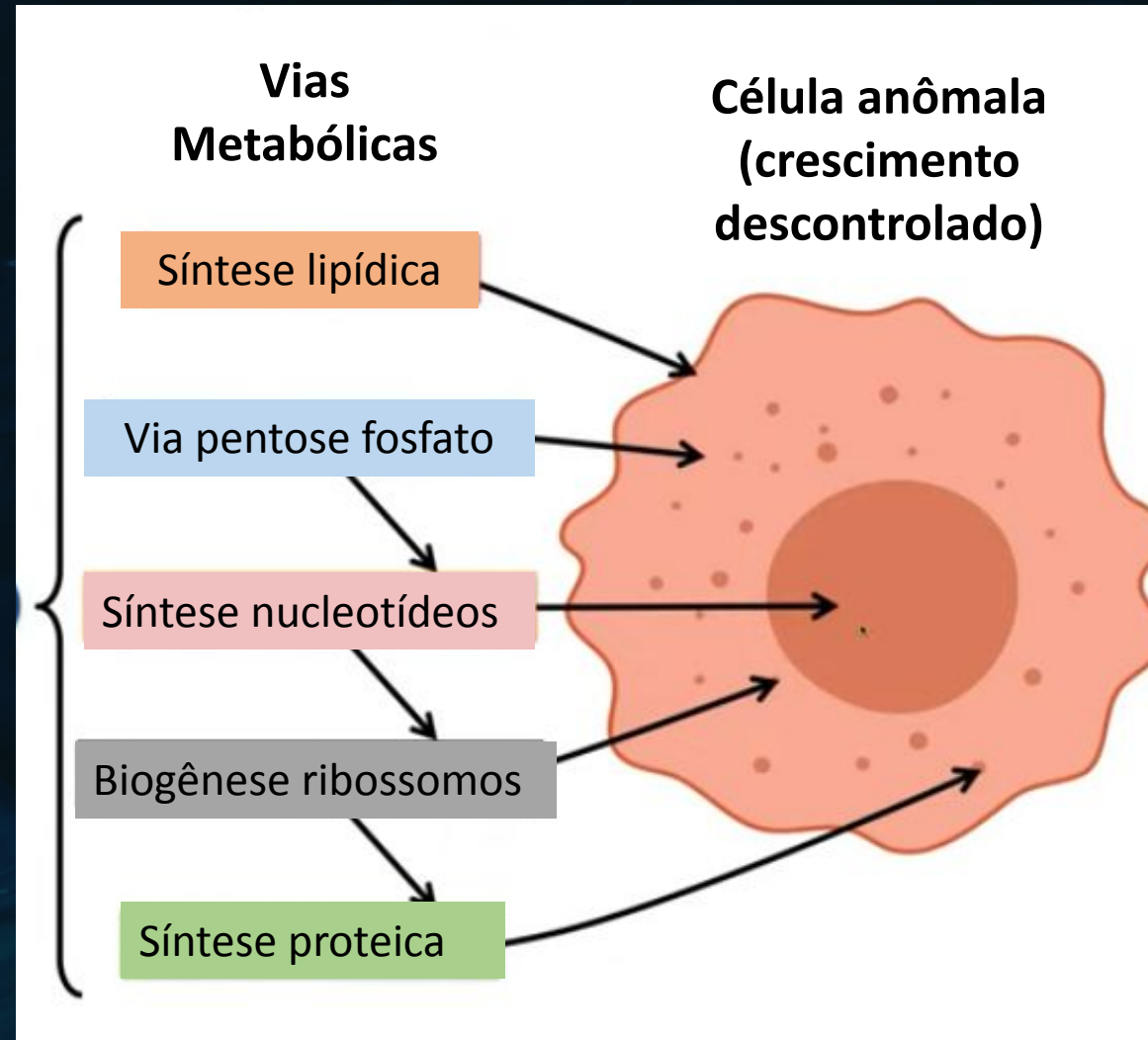
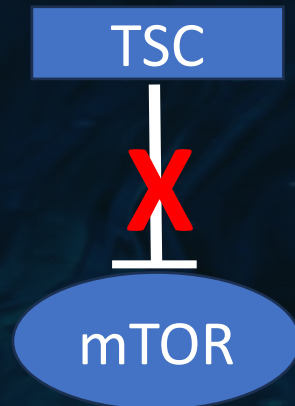
Eletricista

Marceneiro

Casa nova

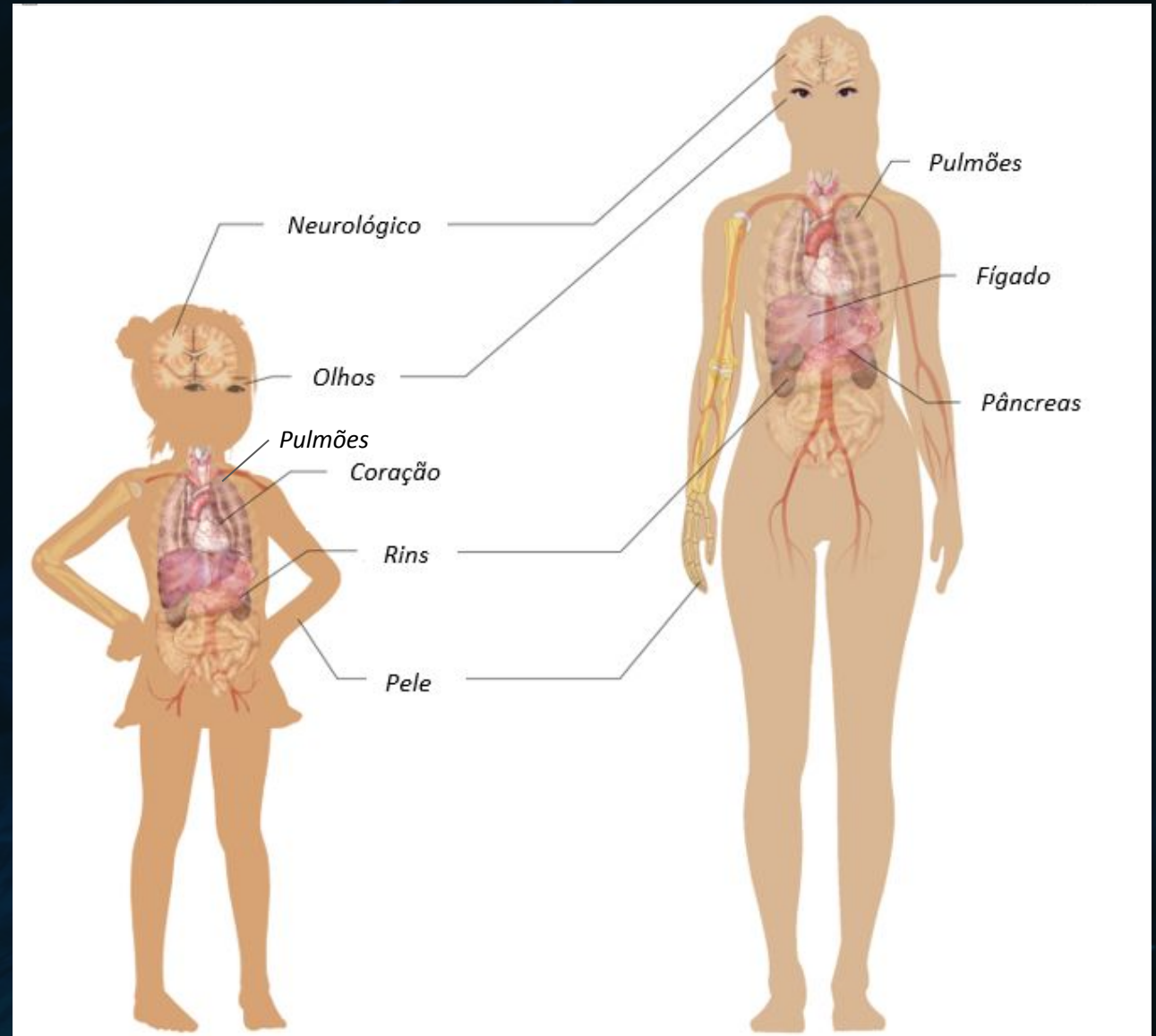


**MUTAÇÃO
TSC**



Manifestações em múltiplos órgãos e sistemas

Manifestações



CET - Critérios diagnósticos 2012

Critérios Maiores

Máculas hipocrômicas
Angiofibromas ou placa cefálica fibrosa
Fibromas ungueais
Placas de shagreen
Hamartomas múltiplos da retina
Displasias corticais
Nódulos subependimários
Astrocitoma subependimários de células gigantes
Rabdomioma cardíaco
Linfangioleiomiomatose
Angiomiolipomas

Critérios Menores

Lesões cutâneas tipo “confete”
Defeitos puntiformes no esmalte dentário
Fibromas intraorais
Mancha acrômica na retina
Cistos renais múltiplos
Hamartomas não renais

Para diagnóstico clínico:
2 critérios maiores ou
1 critério maior e 2 menores

Critérios cutâneos maiores

Máculas hipocrômicas

- 90% dos pacientes – mais que 3 de pelo menos 0,5cm
- Do nascimento até 3-4 anos



Angiofibromas

Lesões papulonodulares simétricas, de cor da pele a violácea

Comum em dorso do nariz, testa e queixo

≥ 3 lesões

80-90%

Início infância tardia e adolescência

Diferenciar de acne



Angiofibromas



Placa cefálica fibrosa

- Placa firme e elevada
- Parecidas com os angiofibromas
- 25% dos pacientes



Placa cefálica fibrosa



Fibromas ungueais

- Aparecem na base das unhas
- São endurecidos e cor da pele
- ≥ 2 lesões
- 50% dos pacientes



Ebrahimi-Fakhari et al, 2017

Rich P, 2019

Placas de shagreen

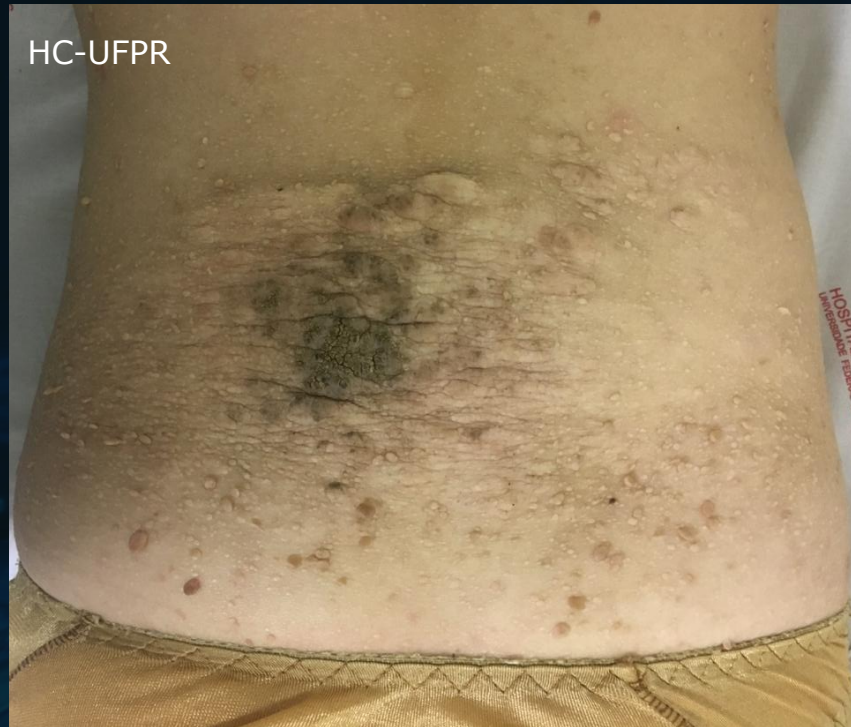
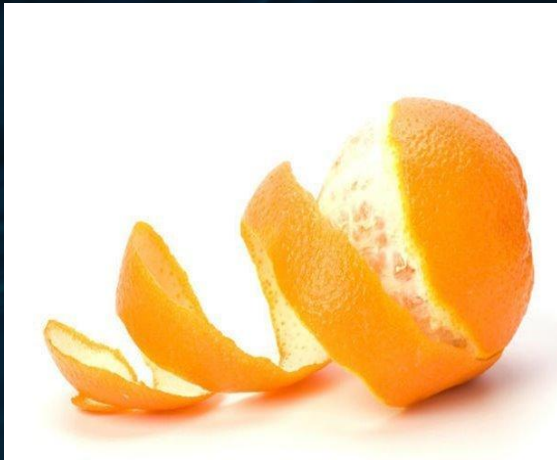
- Superfície irregular
- Localizadas na região baixa das costas
- Aspecto de “casca de laranja”
- 50% dos pacientes



Ebrahimi-Fakhari et al, 2017

Randle S, 2017

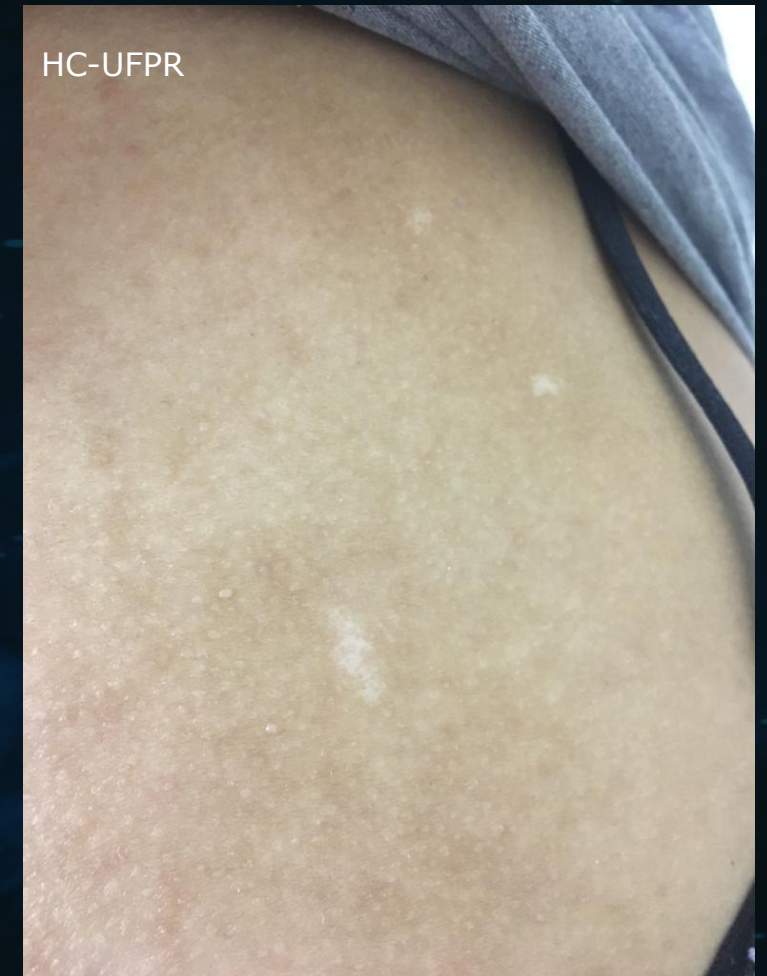
Placas de shagreen



Critérios cutâneos menores

Lesões tipo “confete”

- Manchas esbranquiçadas pequenas
- 1 a 3 mm
- Principalmente nos braços e pernas
- Frequência varia de 3 a 58% dos pacientes



HC-UFPR

Northrup et al, 2013

Fibromas intraorais

- Benignos
- Superfície lisa
- Cor semelhante à gengiva
- Até 2 cm, consistência dura
- ≥ 2 lesões
- 20 a 50% dos pacientes



Defeitos no esmalte dentário - *pittings*

- Pequenas depressões nos dentes
- 76 – 100% dos pacientes

HC-UFPR



Caballero L.R. Tooth Pits: An Early Sign of Tuberous Sclerosis .Acta Derm Venereol, 1987
Mlynarczyk G. Enamel pitting. A common sign of tuberous sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 1991
Araujo L.J. et al. Tuberous sclerosis complex diagnosed from oral lesions, São Paulo Med J. 2013

Idade de aparecimento das lesões cutâneas

Complexo Esclerose Tuberosa

Manchas brancas – do nascimento até 3 a 4 anos

Angiofibroma – a partir dos 4 anos

Placa de shagreen – até 3 a 4 anos

Fibroma unha (tumor de Koenen) – puberdade

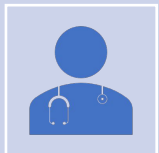


O que eu tenho
que guardar?

Complexo esclerose tuberosa

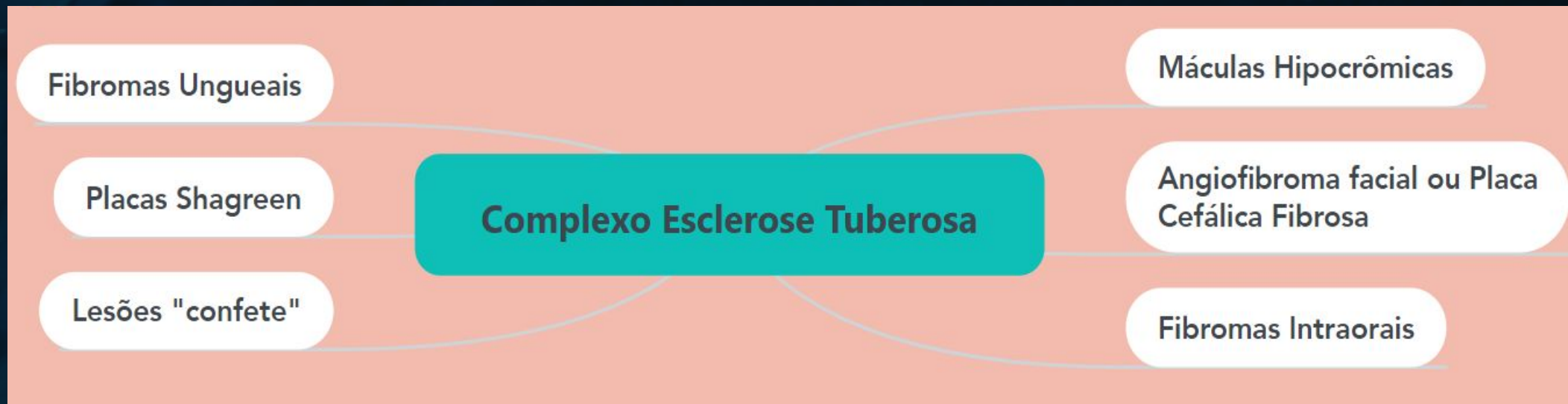


É uma doença genética rara caracterizada pelo desenvolvimento de tumores não cancerosos em vários órgãos, incluindo pele, cérebro, rins, coração e pulmões



As lesões de pele estão entre as manifestações mais comuns e precoces do CET e podem fornecer pistas diagnósticas valiosas

Manifestações cutâneas





Lembram do mTOR?



E se nós pudéssemos bloquear a sua atividade?

“Está despedido!”



Carpinteiro

Encanador

Pedreiro

Eletricista

Marceneiro

Casa nova



Perspectivas atuais e futuras

- Inibidores m-TOR
 - Sirolimo
 - Everolimo



Sirolimo - rapamicina

- A rapamicina foi isolada em 1972 de uma bactéria encontrada na Ilha de Páscoa, também conhecida como Rapa Nui - daí o nome
- Propriedades de diminuir o crescimento e divisão das células
- Possível opção de tratamento para os tumores renais, cerebrais e pulmonares

Okanishi T et al. Early Sirolimus Gel Treatment May Diminish Angiofibromas and Prevent Angiofibroma Recurrence in Children With Tuberous Sclerosis Complex. *Front Med (Lausanne)*. 2020

Dao D-PD et al. A Review of Topical Sirolimus for the Treatment of Facial Angiofibromas in Tuberous Sclerosis Complex. *Annals of Pharmacotherapy*, 2024

Sasongko TH et al. Rapamycin and rapalogs for tuberous sclerosis complex. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023

Afzal UM et al. Topical sirolimus in dermatology: a systematic review. *Clin and Exp Dermatol*. 2024

Everolimo – “rapalog”

- O Everolimo demonstra melhor absorção, maior biodisponibilidade oral, obtenção mais rápida da concentração sanguínea estável após a administração e eliminação mais rápida após a retirada em comparação com o sirolimus

Okanishi T et al. Early Sirolimus Gel Treatment May Diminish Angiofibromas and Prevent Angiofibroma Recurrence in Children With Tuberous Sclerosis Complex. *Front Med (Lausanne)*. 2020

Dao D-PD et al. A Review of Topical Sirolimus for the Treatment of Facial Angiofibromas in Tuberous Sclerosis Complex. *Annals of Pharmacotherapy*, 2024

Sasongko TH et al. Rapamycin and rapalogs for tuberous sclerosis complex. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023

Afzal UM et al. Topical sirolimus in dermatology: a systematic review. *Clin and Exp Dermatol*. 2024

- A introdução do everolimo no tratamento do CET foi um GRANDE AVANÇO, tratando QUASE TODAS AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE FORMA EFICAZ
- Efeitos colaterais: estomatite (até 70%), infecções, irregularidade menstrual, reações acneiformes, hiperlipidemia, hiperglicemia e mielossupressão

Previtali R et al. Paradigm shift in the treatment of tuberous sclerosis: Effectiveness of everolimus, Pharmacological Research, Volume 195, 2023,



E se nós usarmos só na pele?

Rapamicina (sirolimo) creme para tratamento dos angiofibromas



Viswanath V et al. Use of topical rapamycin in facial angiofibromas in Indian skin type. Indian J Dermatol 2016;61:119

Rapamicina creme para tratamento dos angiofibromas



Tu J et al. Topical rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis: Follow up of a pilot study and promising future directions. Austral J Dermatol, Vol 55 (1), 2014

Rapamicina creme para tratamento dos angiofibromas



Tu J et al. Topical rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis: Follow up of a pilot study and promising future directions. *Austral J Dermatol*, Vol 55 (1), 2014

Rapamicina creme 0,2% para tratamento dos angiofibromas



Salido-Vallejo R. et al. Bases moleculares y aplicaciones farmacológicas de la vía de mTOR en dermatología. Actas Dermo-Sifilográficas, v. 107 (5): 379, 2016

Rapamicina creme 1% para tratamento dos angiofibromas – 18 meses

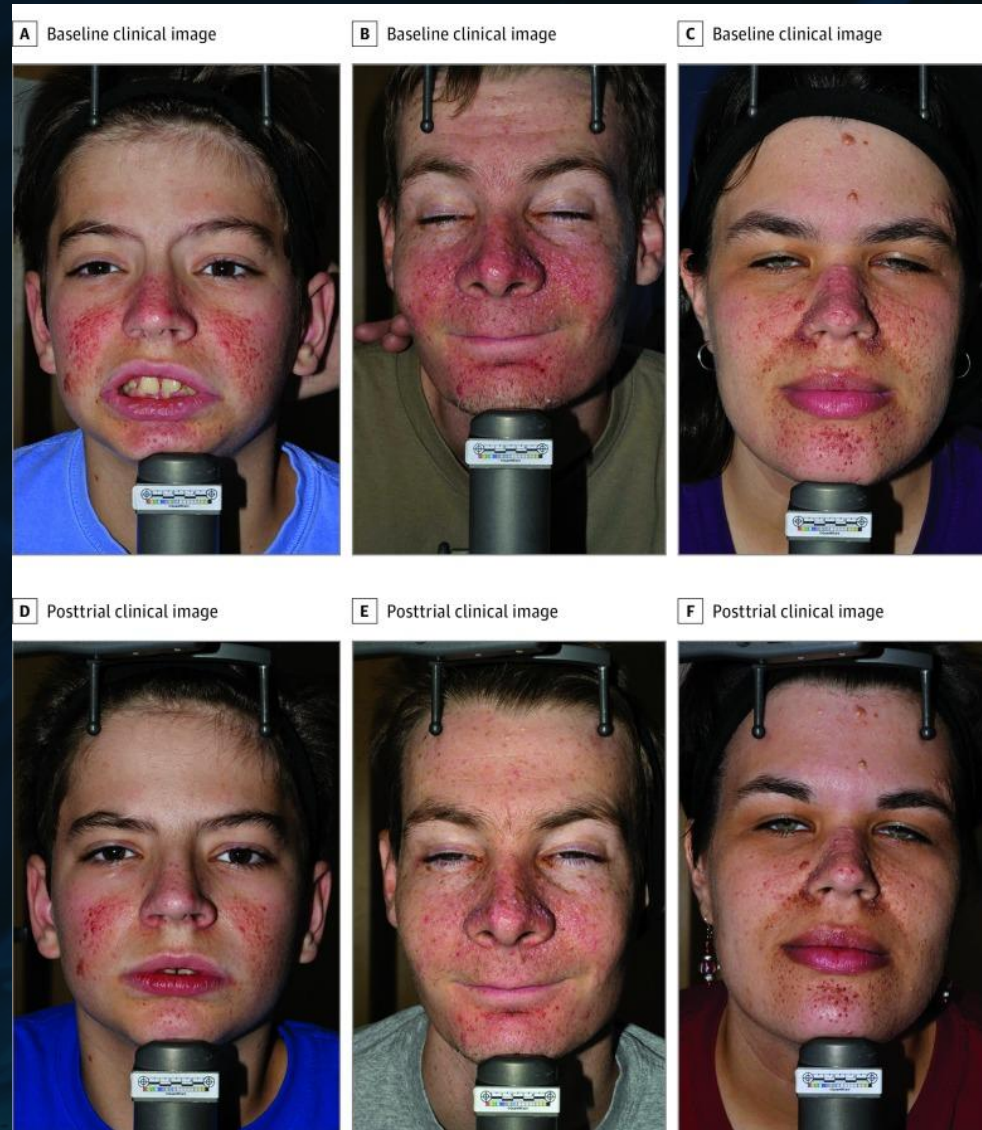


Malissen N et al. Long-term treatment of cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex with topical 1% sirolimus cream: A prospective study of 25 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Sep;77(3):464-472.e3

Rapamicina creme 1% para tratamento dos angiofibromas – 18 meses



Malissen N et al. Long-term treatment of cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex with topical 1% sirolimus cream: A prospective study of 25 patients. J Am Acad Dermatol. 2017 Sep;77(3):464-472.e3



179 pacientes
6 meses
Rapamicina a 1% uma vez
ao dia

Koenig M.K. et al. Efficacy and Safety of Topical Rapamycin in Patients With Facial Angiofibromas Secondary to Tuberous Sclerosis Complex: The TREATMENT Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2018;154(7):773-780.



Wataya-Kaneda, M., Nagai, H., Ohno, Y. et al. Safety and Efficacy of the Sirolimus Gel for TSC Patients With Facial Skin Lesions in a Long-Term, Open-Label, Extension, Uncontrolled Clinical Trial. *Dermatol Ther* 10, 635–650 (2020)

E na vida “real”?

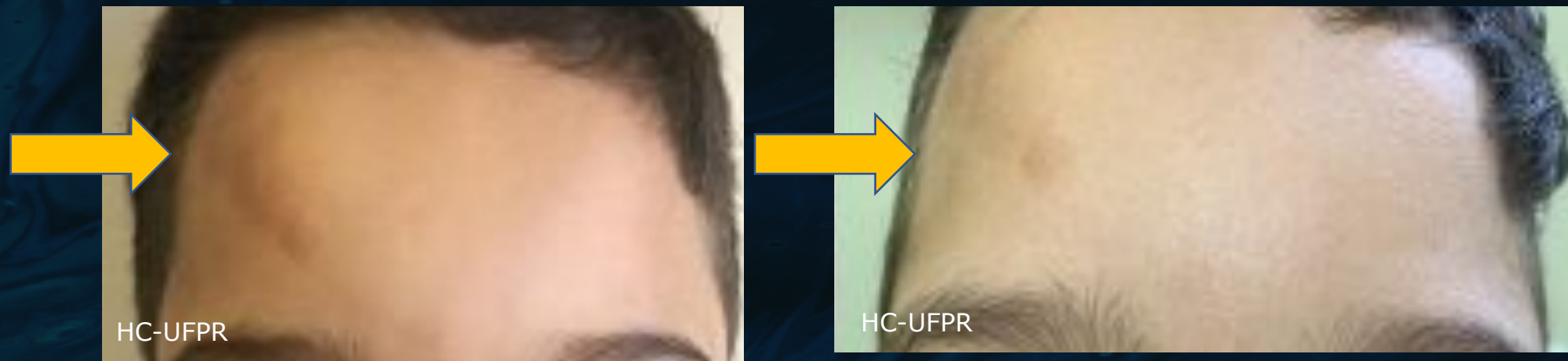
Rapamicina creme para tratamento dos angiofibromas

Serviço – HC – UFPR



Rapamicina creme para tratamento dos angiofibromas

Serviço – HC – UFPR



Sirolimo - rapamicina

- Rapamicina creme
 - Concentrações variando de 0,1 a 1% (trabalhos mais recentes mostram melhor resposta com concentrações maiores)
 - Melhora as lesões cutâneas e os angiofibromas faciais, sem efeitos adversos graves

Okanishi T et al. Early Sirolimus Gel Treatment May Diminish Angiofibromas and Prevent Angiofibroma Recurrence in Children With Tuberous Sclerosis Complex. *Front Med (Lausanne)*. 2020

Dao D-PD et al. A Review of Topical Sirolimus for the Treatment of Facial Angiofibromas in Tuberous Sclerosis Complex. *Annals of Pharmacotherapy*, 2024

Sasongko TH et al. Rapamycin and rapalogs for tuberous sclerosis complex. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023

Afzal UM et al. Topical sirolimus in dermatology: a systematic review. *Clin and Exp Dermatol*. 2024



Mas eu resolvo o problema de forma definitiva?

- O PROBLEMA do tratamento com os inibidores mTOR é que eles param o crescimento dos tumores, mas quando eles são suspensos, os tumores voltam a crescer



Sirolimo - Everolimo

“Está despedido!”



Carpinteiro

Encanador

Pedreiro

Eletricista

Marceneiro

Casa nova



HC-UFPR

Empreiteiro



Carpinteiro

Encanador

Pedreiro

Eletricista

Marceneiro

Casa nova



Empreiteiro



Carpinteiro

Encanador

~~Peixeiro~~

Eletricista

Marceneiro

Casa nova



Empreiteiro



Carpinteiro

Encanador

~~Peixeiro~~

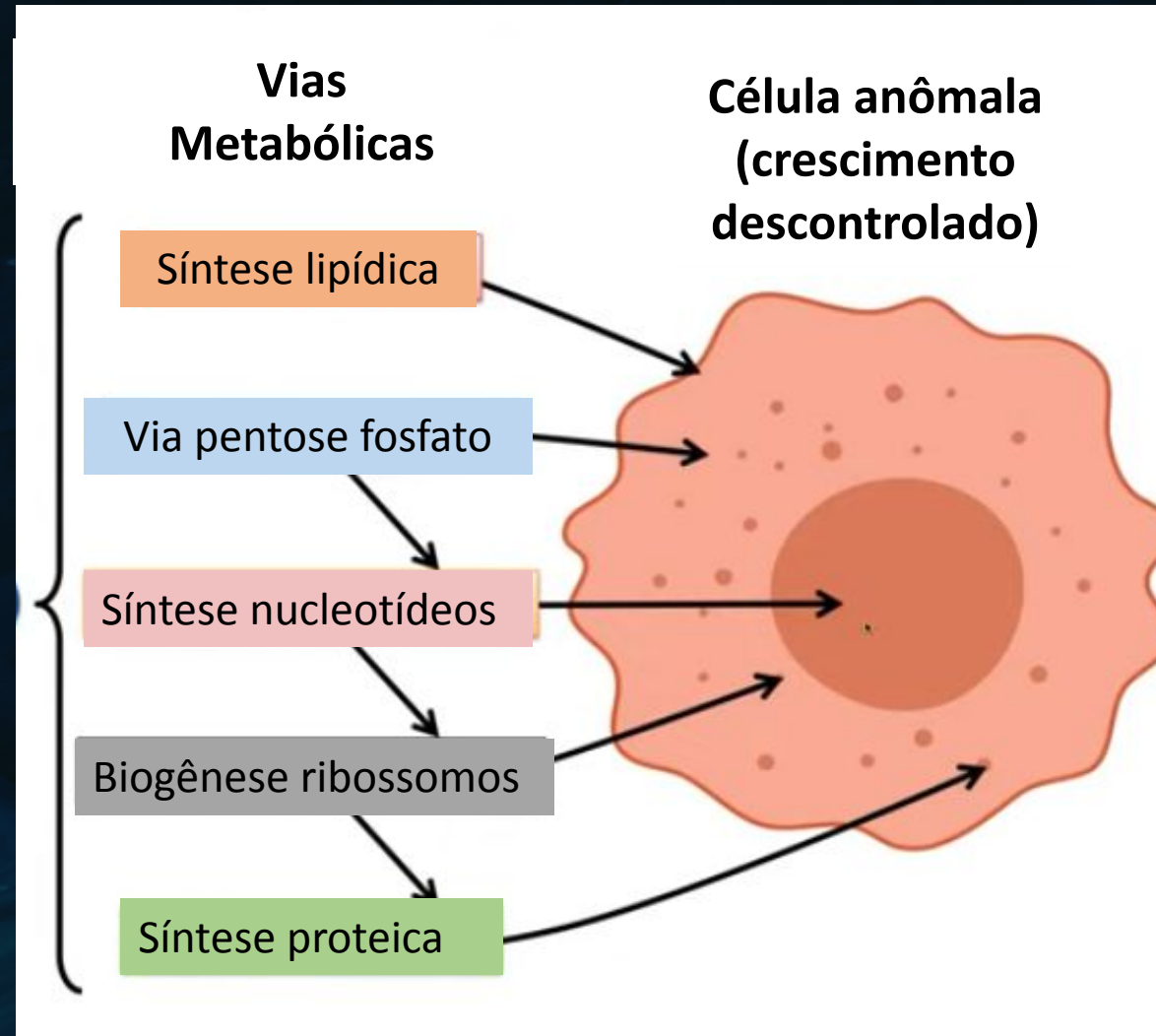
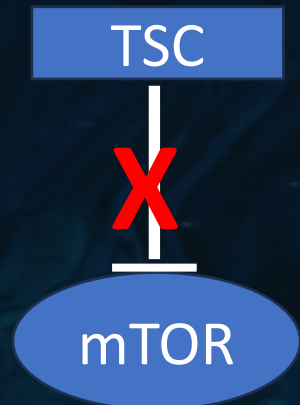
Eletricista

Marceneiro

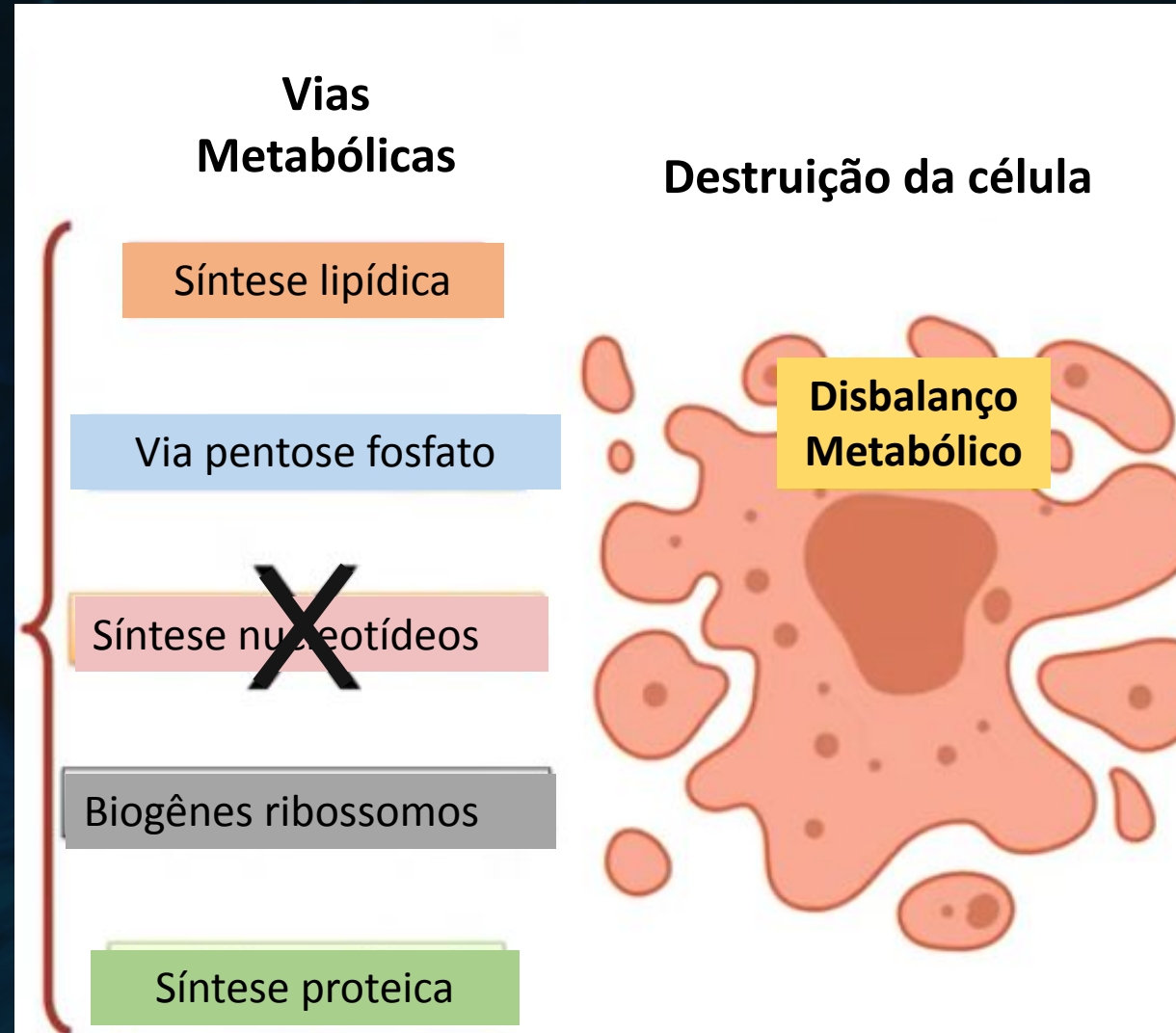
Alteração estrutural



**MUTAÇÃO
TSC**



**MUTAÇÃO
TSC**



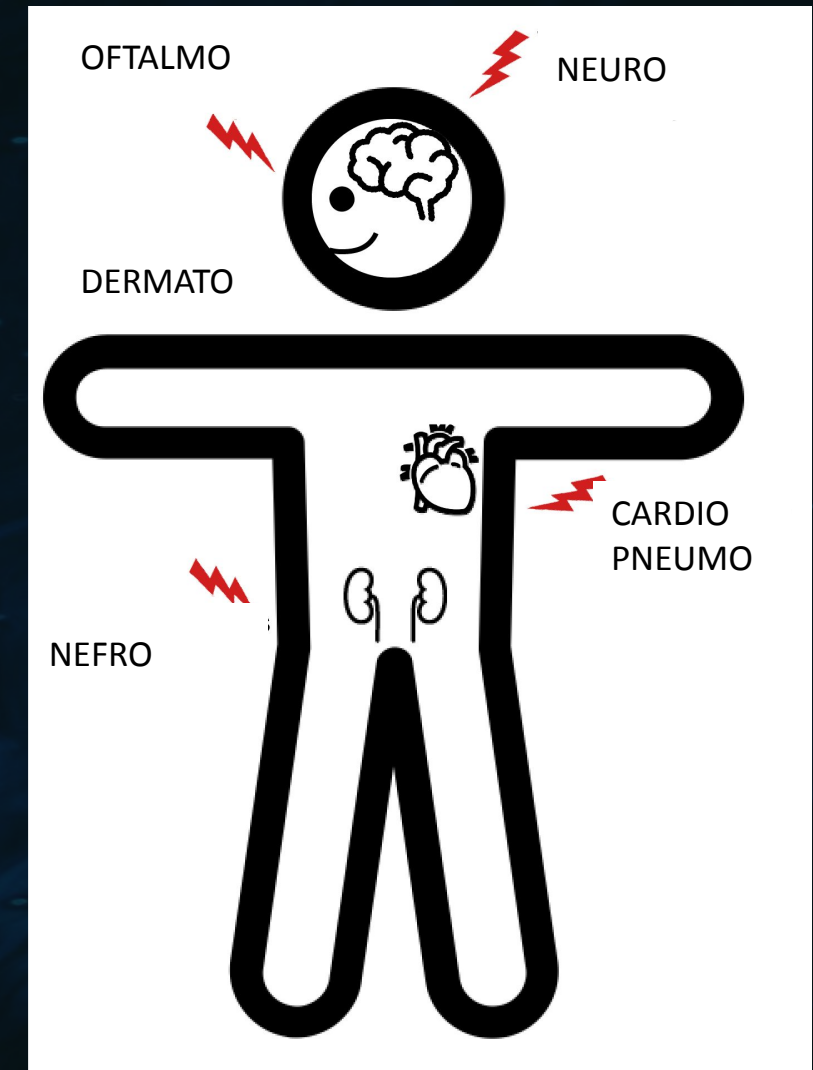
TALVEZ NOVOS MEDICAMENTOS AGINDO DESSA FORMA POSSAM
AJUDAR NO TRATAMENTO MAIS DEFINITIVO DAS MANIFESTAÇÕES
DO CET

Valvezan AJ, McNamara MC, Miller SK, Torrence ME, Asara JM, Henske EP, Manning BD. IMPDH inhibitors for antitumor therapy in tuberous sclerosis complex. JCI Insight. 2020



O que eu tenho
que guardar?

- Síndrome neurocutânea – neuro e pele
- Inibição do mTOR
- Proliferação anormal das células / TUMORES
- Manifestações de pele são precoces
- Tratamentos que tenham como alvo a causa e que tenham efeitos duradouros

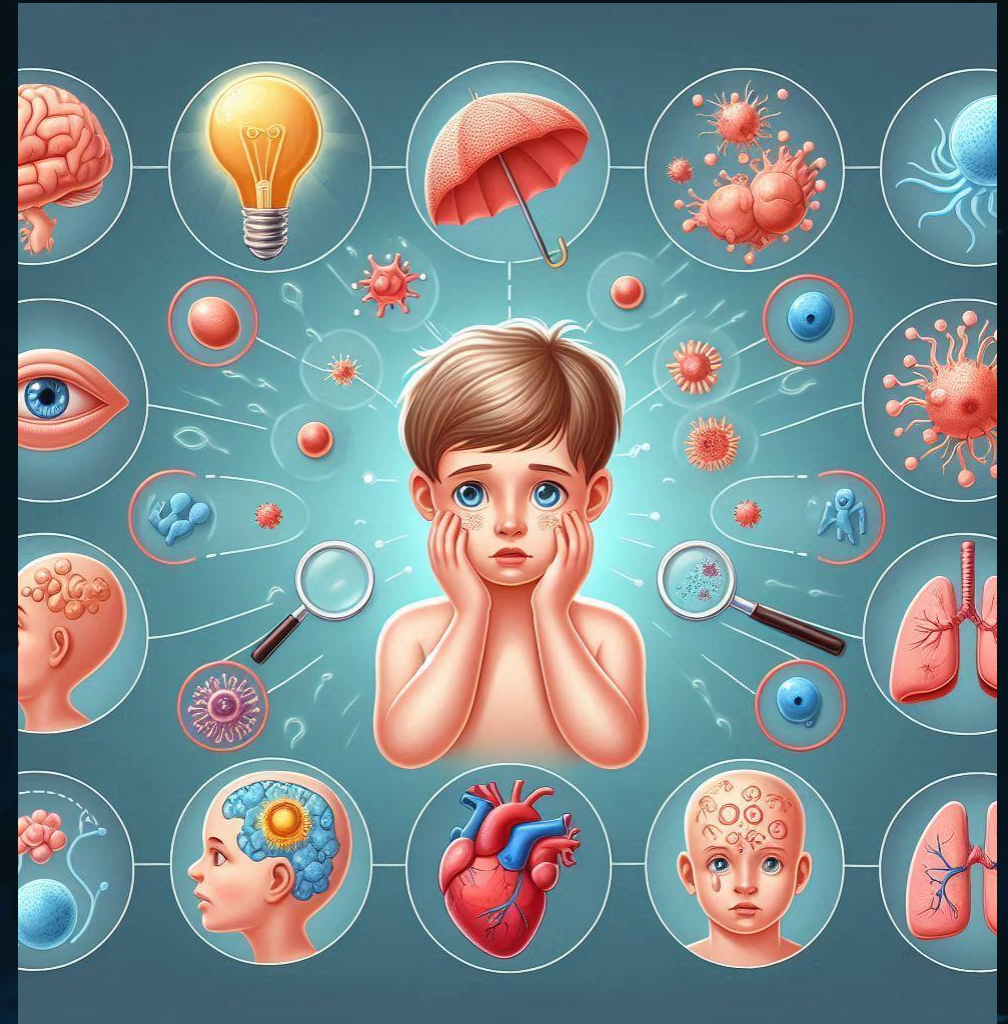


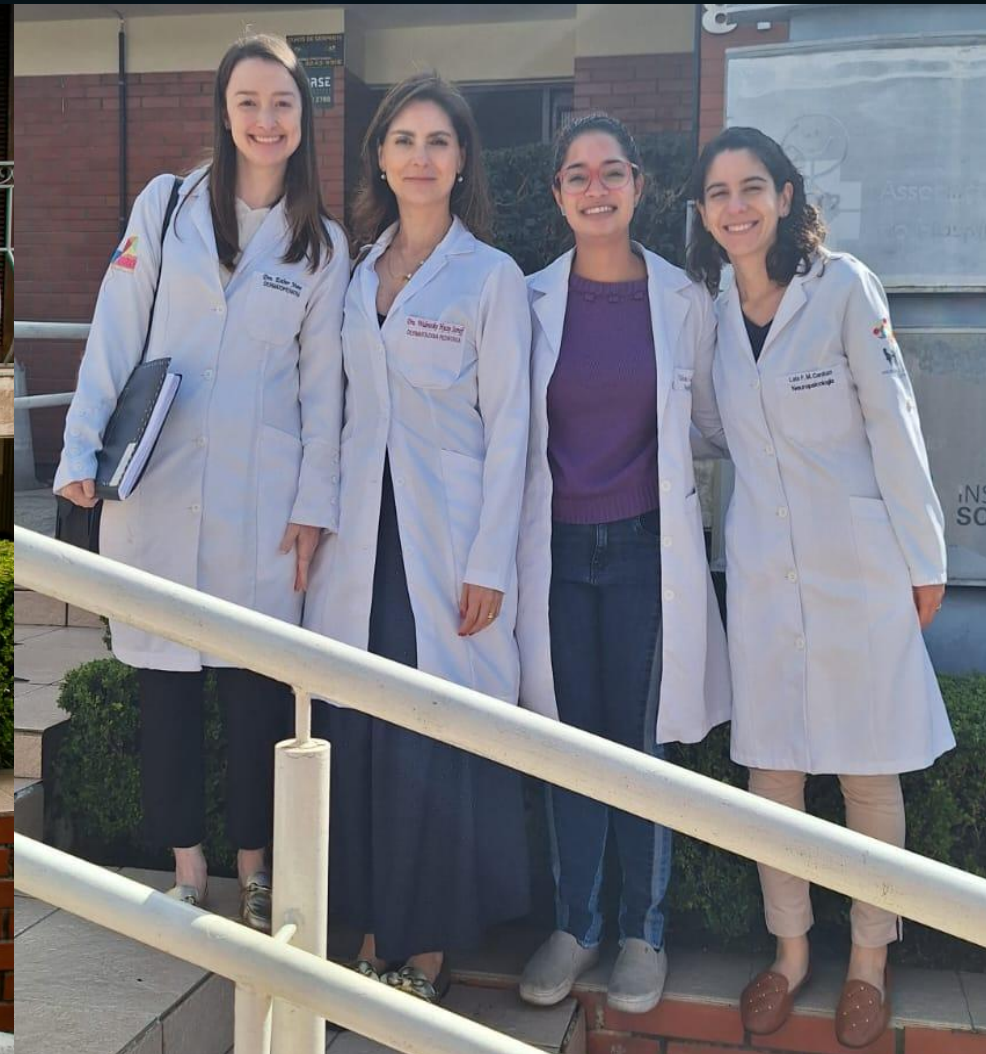
Complexo Esclerose Tuberosa

Importância do diagnóstico precoce e acompanhamento multidisciplinar



Mutirão de
atendimento aos
pacientes com Esclerose
Tuberosa
HC - UFPR





Tuberous Sclerosis Complex and the kidneys: what nephrologists need to know

Complexo da Esclerose Tuberosa e rins: o que os nefrologistas
devem saber



Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação dermatológica de pacientes pediátricos com complexo da esclerose tuberosa (CET)☆☆☆

Beatriz Azevedo Nunes ^{ID}^a, Ana Karolina Ferreira Gonçalves Romano ^{ID}^a,
Mariana Aparecida Pasa Morgan ^{ID}^b, Alice Andrade Gonçalves ^{ID}^a,
Laís Faria Masulk Cardozo ^{ID}^b, Luiz Gustavo Dufner de Almeida ^{ID}^c,
Luciana Amaral Haddad ^{ID}^c, Ana Chrystina de Souza Crippa ^{ID}^a,
Sergio Antonio Antoniuk ^{ID}^a e Kerstin Taniguchi Abagge ^{ID}^{a,*}

Authors

Aline Grosskopf Monich^{1,2} ^{ID}

John J. Bissler^{3,4,5} ^{ID}

Fellype Carvalho Barreto^{1,8} ^{ID}