



ISSN: 2230-9926

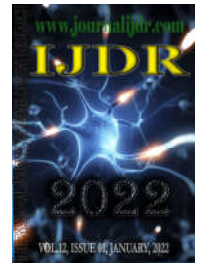
Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 01, pp. 53205-53211, January, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.23720.01.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## ESCLEROSE TUBEROSA EM LACTENTES: REVISÃO SISTEMÁTICA DE RELATOS DE CASOS CLÍNICOS

Dianária Antunes da Silva\*<sup>1</sup> and Paulo Jorge Ribeiro Varjão<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Residente em Pediatria. Hospital Estadual da Criança, Feira de Santana – BA; <sup>2</sup>Médico assistente do Hospital Estadual da Criança, Feira de Santana - BA

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 14<sup>th</sup> October, 2021

Received in revised form

06<sup>th</sup> November, 2021

Accepted 21<sup>st</sup> December, 2021

Published online 28<sup>th</sup> January, 2022

#### Key Words:

Esclerose tuberosa. Lactente.  
Desenvolvimento infantil. Neoplasias.

#### \*Corresponding author:

Dianária Antunes da Silva

### ABSTRACT

A esclerose tuberosa, também conhecida como complexo esclerose tuberosa (TSC) é uma condição genética rara, que determina o crescimento anormal de tumores benignos em diversos órgãos. Este estudo objetivou analisar na literatura científica quais os perfis clínicos, tratamento e desfechos de lactentes com TSC, buscando identificar aspectos clínicos em comuns que possam auxiliar no diagnóstico precoce da doença neste público-alvo. Trata-se de uma revisão sistemática de relatos de caso clínico de lactentes acometidos pela TSC. A busca foi realizada nas bases de dados vinculadas à *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), com os descritores em ciências da saúde (DECS): esclerose tuberosa (*Tuberous Sclerosis*) AND lactentes (*Infant*). Após rigoroso processo de seleção dos estudos foram eleitos trinta e sete artigos para discussão. Quatorze artigos versavam sobre o acometimento cardíaco na TSC, dez artigos abordavam lesões no Sistema Nervoso Central (SNC), cinco artigos versavam sobre o comprometimento renal, e seis estudos discutiam outras lesões associadas, como tumores ósseos e acometimento do sistema linfático. Nos estudos selecionados foram descritos principalmente comprometimento cardíaco, cerebral, renal, linfático e esquelético. A maior parte dos diagnósticos foi realizada ainda no período pré-natal, e observou-se significativa correlação entre o quadro de TSC em lactentes e história materna positiva para quadros epiléticos ou TSC. O uso de everolimus foi descrito em casos de rabdomiomas intracardíacos, bem como lesões no SNC. Entretanto, a opção por tal medicação só foi feita após falha de tratamentos convencionais e/ou contra-indicação cirúrgica. Outra discussão enfatizada nos estudos selecionados foi a importância de investigação diagnóstica de TSC em casos de tumores atípicos em lactentes.

Copyright © 2022, Dianária Antunes da Silva and Paulo Jorge Ribeiro Varjão. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Dianária Antunes da Silva and Paulo Jorge Ribeiro Varjão. "Esclerose tuberosa em lactentes: revisão sistemática de relatos de casos clínicos", *International Journal of Development Research*, 12, (01), 53205-53211.

## INTRODUÇÃO

A esclerose tuberosa ou complexo de esclerose tuberosa (TSC) trata-se como um distúrbio genético multissistêmico, caracterizado por proliferação celular benigna em diferentes órgãos e sistemas. Possui uma prevalência na população geral de 1:12.500, e uma taxa de nascidos vivos de 1:5.800. Acredita-se que existam cerca de 1 milhão de indivíduos vivos acometidos pela doença em todo o mundo (Leite *et al.*, 2021). Além de importante comprometimento da condição de saúde e qualidade de vida, os indivíduos afetados apresentam ainda elevado custo com cuidados assistenciais, impactando o sistema de saúde e contexto socioeconômico familiar (Grau *et al.*, 2021). A mutação inicial acomete proteínas TSC tuberina e hamartina, que formam um complexo heterodimérico sinalizador intracelular, interferindo na regulação da diferenciação e proliferação celular. À mutação inicial nos genes TSC1 ou TSC2 (cromossomos 9 e 16 respectivamente), seguem-se mutações estocásticas durante a embriogênese, culminando com uma variação aleatória da localização

e tamanho das lesões. Com tal variabilidade observa-se expressões fenotípicas diversas (Tye *et al.*, 2020). Desta forma, a TSC apresenta diversas variantes, o que pode dificultar o diagnóstico e tratamento precoces. Destacam-se as alterações na pele (placas faciais fibrosas, mácula hipomelanótica e angiofibroma facial), rim (cistos e angiomiolipomas), cérebro (apoplexia, nódulos subependimais, atraso no desenvolvimento e desordens cognitivas) e coração (arritmias e rabdomiomas) (Su *et al.*, 2021). Acredita-se que o padrão de variantes dependa do gene mutante (TSC1 ou TSC2), e do padrão mutacional (deleções, duplicações, mosaicismos e lócus afetado). As variantes patogênicas do TSC2 estão associadas a um fenótipo clínico de maior gravidade, quando comparado à variantes TSC1 ou mosaico TSC2 (Ogóreck *et al.*, 2020). Estudos apontam que as convulsões são uma das manifestações precoces da TSC (Strzelczyk *et al.*, 2021). Associado ao quadro de convulsões observa-se ao exame de ressonância magnética a presença de tubérculos corticais. Há ainda a ocorrência de espasmos, e máculas hipomelanóticas que são descritas como manifestações presentes no momento do diagnóstico. Com o

avanço da doença observa-se ainda a piora da taxa de epilepsia, com importante comprometimento intelectual em aproximadamente 44% dos casos (Vignoli *et al.*, 2021). Em estudo longitudinal realizado com 125 crianças portadoras de TSC observou-se a prevalência de deficiência intelectual em 57% dos pacientes. Entre os indivíduos sem deficiência intelectual foi possível notar menor QI médio, quando comparado à irmãos não afetados pela doença. Outro ponto ressaltado pelo estudo foi a associação entre epilepsia grave e de início precoce (nos 02 primeiros anos de vida) com maior comprometimento intelectual a longo prazo, o que evidencia a necessidade de diagnóstico e intervenção precoce nestes pacientes (Tye *et al.*, 2020). O objetivo deste estudo foi analisar na literatura científica quais os perfis clínicos, tratamento e desfechos de lactentes com TSC, buscando identificar aspectos clínicos em comuns que possam auxiliar no diagnóstico precoce da doença neste público-alvo.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática de relatos de caso clínico de lactentes acometidos pela TSC. A busca por estudos se deu nas bases de dados vinculadas à *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), utilizando-se como filtros:

- Assunto principal: Esclerose Tuberosa
- Limite: Lactentes
- Tipos de Estudo: Relato de Casos
- Tempo de publicação: Últimos 10 anos

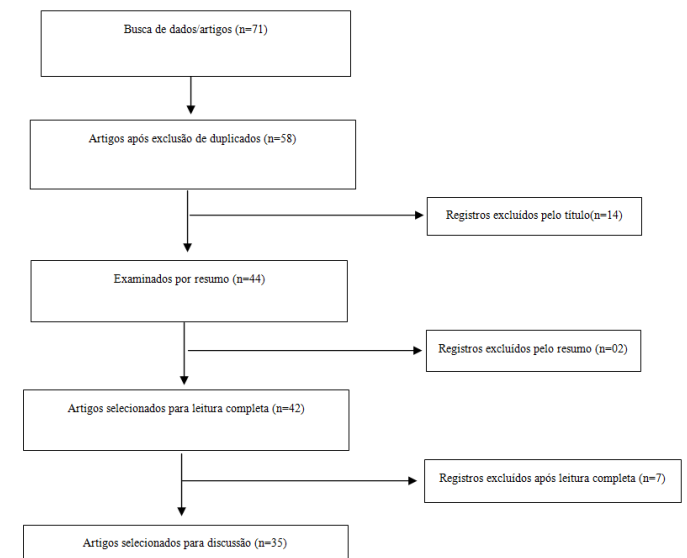
Foram considerados relatos de caso clínicos que possuíam como amostra lactentes com diagnóstico confirmado de TSC. A partir dos filtros utilizados, pode-se inferir que os critérios de inclusão dos estudos contemplaram artigos do tipo relato de caso clínico, publicados nos últimos 10 anos (2011 - 2021), abordando a TSC em lactentes. A coleta de dados foi realizada seguindo a recomendação PRISMA (Galvão & Pereira, 2014), garantindo assim maior acurácia na seleção dos estudos. Os dados foram analisados conforme técnica de análise de conteúdo proposta por Bardin (2009), em que se busca analisar o material compreendendo as estruturas “semânticas ou linguísticas” presentes no texto, e as estruturas psicológicas ou sociológicas implícitas no estudo analisado (Bardin, 2009). Desta forma buscou-se analisar os dados clínicos dos lactentes (estruturas linguísticas que estavam explícitas) e os caminhos diagnósticos e terapêuticos relatados pelos diferentes autores e que foram baseados em suspeitas diagnósticas dos pesquisadores (estruturas psicológicas). Por se tratar de uma pesquisa de revisão bibliográfica, a pesquisa respeitou os direitos autorais dos estudos analisados, de acordo o decreto nº 8.469/2015.14 (BRASIL, 2015).

## RESULTADO E DISCUSSÃO

Após rigoroso processo de seleção dos estudos foram eleitos trinta e sete artigos para discussão. Quatorze artigos versavam sobre o acometimento cardíaco na TSC, dez artigos abordavam lesões no Sistema Nervoso Central (SNC), cinco artigos versavam sobre o comprometimento renal, e seis estudos discutiam outras lesões associadas, como tumores ósseos e acometimento do sistema linfático. No Fluxograma 1 está representado o processo de triagem dos estudos selecionados, conforme recomendação PRISMA.

**Rabdomiomas intracardíacos:** Dentre os estudos eleitos para análise um total de quatorze artigos abordavam a ocorrência de rabdomiomas cardíacos em lactentes com TSC. O rabdomioma intracardíaco é referido como o tumor cardíaco primário mais comum na faixa etária pediátrica, sendo que a maior parte está associada à TSC, e são assintomáticos em recém-nascidos, não requerendo tratamento específico. Entretanto, alguns pacientes podem desenvolver sintomas cardiovasculares importantes como insuficiência cardíaca, obstrução do trato de entrada e/ou saída ventricular, arritmias, que elevam o risco de morte precoce ainda no período neonatal (Izevbye *et al.*, 2011; Silva-Sánchez *et al.*, 2021). O diagnóstico dos tumores

intracardíacos pode ser feito ainda no período gestacional, tendo geralmente o ecocardiograma fetal como ferramenta diagnóstica e de acompanhamento (A. Garg *et al.*, 2021; Onay *et al.*, 2020). Dentre as manifestações eletrocardiográficas que podem se apresentar na presença de rabdomiomas cardíacos destacam-se taquicardias atriais ectópicas, disfunção do nó atrioventricular, Síndrome de Wolff-Parkinson-White, e mais recentemente observou-se apresentação eletrocardiográfica com ondas T em forma de cúpula e ausência do segmento ST em algumas derivações (Aslan *et al.*, 2014; Colaneri *et al.*, 2016; A. Garg *et al.*, 2021; R. Garg *et al.*, 2014; Hutchinson *et al.*, 2015).



Fonte: Elaboração própria (2021).

### Fluxograma 1. Triagem e seleção de estudos conforme metodologia PRISMA

Em dois casos de rabdomiomas cardíacos com pacientes de 3 dias e 21 meses de idade respectivamente os autores obtiveram bons resultados com a utilização de everolimus por um período de 6 semanas, com efetivo controle de arritmias cardíacas, e redução das massas tumorais. Em ambos os casos a cirurgia era contraindicada pela extensa invasão miocárdica, e o controle dos sintomas com medicação antiarrítmica e cardioversão não haviam sido satisfatórios (Silva-Sánchez *et al.*, 2021). Um terceiro caso apresentado traz o relato de um recém-nascido diagnosticado com rabdomiomas intracardíacos ainda na 20ª semana gestacional, através da ecocardiografia fetal. O parto foi realizado com 38 semanas gestacionais, sendo uma cesárea eletiva. Ao nascimento paciente apresentou apneia no primeiro minuto, seguido de hipotensão nas primeiras horas de vida. Destaca-se neste caso ainda a coexistência de nódulos subependimários e tumores renais associados aos rabdomiomas intracardíacos. O tratamento com everolimus também foi efetivo na redução dos tumores e melhora da estabilidade hemodinâmica (A. Garg *et al.*, 2021). A utilização do everolimus em casos de rabdomiomas é justificado pela medicação atuar como inibidor da via mTOR e nos estudos encontrados tal intervenção foi feita após ineficácia de medicamentos antiarrítmicos e/ou contraindicação de abordagem cirúrgica. Um estudo de caso de autópsia relata a ocorrência de óbito em menino de 3 meses de idade com rabdomioma intracardíaco que apresentou crescimento insidioso. Destaca-se que o paciente havia sido considerado ineligível para abordagem cirúrgica por não apresentar, dois meses antes do óbito uma obstrução significativa de fluxo sanguíneo. Frente à resultado trágico os pesquisadores ressaltam a importância de intervenções efetivas para acompanhamento e abordagem de casos de TSC (Kondo *et al.*, 2019). O uso do medicamento foi ainda associado à melhora da função cardíaca em caso com função ventricular esquerda e volumes severamente reduzidos. Após três semanas de terapia observou-se não apenas o desaparecimento de extrassístoles, como também o aumento da cavidade ventricular esquerda e normalização da função cardíaca (Colaneri *et al.*, 2016).

**Quadro 1. Casos clínicos de rabdomiomas cardíacos abordados com everolimus após falha de tratamento convencional**

| Paciente                          | Idade | Idade gestacional  | Momento diagnóstico  | Sintomas   | Manejo inicial   | Tratamento   | Desfecho   |
|-----------------------------------|-------|--|----------------------|--|--|--|--|
| 1<br>(Silva-Sánchez et al., 2021) | 3d    | 38s<br>Parto natural<br>Mãe com histórico de TSC e convulsões              | Pré-natal<br><br>26s | Disfunção ventricular, derrame pleural bilateral, insuficiência cardíaca   | lidocaína, amiodarona e cardioversão elétrica sem resultados satisfatórios   | Everolimus iniciado em 0,1 mg / kg / dia através do tubo nasogástrico com o alvo através da concentrações entre 5 e 8 ng / dl. | Controle arritmia após 5d, melhora da hemoestabilidade dinâmica com 10d, redução dos rabdomiomas e ausência arritmias após 12m   |
| 2<br>(Silva-Sánchez et al., 2021) | 21m   | 41s<br>Parto natural<br>Mãe com epilepsia, sem avaliação genética anterior | Pré-natal<br><br>28s | cianose, estado mental alterado, convulsão associada ao baixo débito cardíaco causado por taquiarritmia  | metoprolol, amiodarona e cardioversão elétrica sem resultados satisfatórios. Acrescentado cloridrato de propafenona, sem melhora após uso dos fármacos por cinco dias. | Everolimus iniciado com 0,35 mg / kg / dia até atingir concentrações entre 5 e 8 ng / dl.                                      | Controle arritmia após 5d, antiarrítmica suspenso com 3s de terapia com everolimus, ECG normalizado após 6s, sem recorrência de arritmias após 3 anos.<br>Eventos adversos: Neutropenia assintomática  |
| 3<br>(A. Garg et al., 2021)       | 1d    | 38s<br><br>Cesárea eletiva<br><br>Sem história familiar relatada           | Pré-natal<br><br>28s | Apneia ao nascimento, hipotensão durante primeiras horas de vida. taquicárdico e hemodinamicamente instável, ECG demonstrando arritmia ventricular, havia ainda presença de tumores renais e cerebrais desde o nascimento. | epinefrina para manejo da hipotensão inicial. Amiodarona utilizada para arritmia ventricular, sem sucesso.   | Everolimus iniciado com 0,08 mg/ dia com aumento diário da dose de 0,25mg  | Melhora em poucos dias, extubação após 10º dia, ecocardiograma com 2 semanas de idade mostrou redução de tumores cardíacos, renais e cerebrais. Durante acompanhamento hemogramas e exames de função hepática não apresentaram alterações  |
| 5<br>(Colaneri et al., 2016)      |       | 35s<br><br>Cesárea eletiva<br><br>Sem história familiar relatada           | Pré-natal<br><br>28s | Extrassístoles ventriculares esporádicas, volumes e função ventricular esquerda severamente reduzidos. Síndrome do coração esquerdo hipoplásico  | Prostaglandina E1 (10ng/Kg/Min)  | Com 1s de vida iniciou-se everolimus 0,25mg, buscando um nível sérico entre 5-15ng/ml.   | Após 5 doses de everolimus (5dias) obteve-se os níveis séricos desejados. Após 10d extrassístoles desaparecem e houve melhora do quadro clínico. Após 3 semanas observou-se aumento da cavidade ventricular esquerda e normalização da função ventricular. Evento adverso: mucosite 14º dia de terapia com resolução espontânea. |

Fonte: Elaboração própria a partir de dados secundários pesquisados (2021).

Um ponto ressaltado pelos estudos que abordaram a utilização do everolimus em rabdomiomas cardíacos é a necessidade de acompanhamento cuidadoso e regular da doença ao longo da vida, mesmo em pacientes sem sintomatologia aparente (A. Garg *et al.*, 2021; Kondo *et al.*, 2019; Madueme & Hinton, 2011). Nos estudos selecionados observou-se manutenção da estabilidade hemodinâmica e função cardíaca mesmo após três anos de acompanhamento (Silva-Sánchez *et al.*, 2021) sem recorrência de eventos taquicárdicos ou reincidência de rabdomiomas. Observa-se então que dentre as drogas de escolha para abordagem de casos com taquicardias e insuficiência cardíaca refratária quatro estudos ressaltaram a relevância da utilização do everolimus (Colaneri *et al.*, 2016; A. Garg *et al.*, 2021; Kadish *et al.*, 2020; Silva-Sánchez *et al.*, 2021). Destaca-se que a opção por tal terapia foi realizada em todos os estudos após falha de abordagem com drogas tradicionais (diuréticos e antiarrítmicos), e também nos casos em que havia contra-indicação de abordagem cirúrgica, seja por extensa invasão miocárdica por rabdomiomas e/ou por ausência do comprometimento de fluxo ventricular que justificasse o ato cirúrgico. Em todos os casos de utilização de everolimus observou-se redução significativa dos rabdomiomas intracardíacos, bem como de outros tumores coexistentes, como angiomiolipomas e massas renais. Além da redução tumoral, e melhora da função cardíaca a droga foi descrita como eficaz na redução de sintomas neuropsiquiátricos, como melhora de quadros

convulsivos e déficits comportamentais (Hwang *et al.*, 2016). O principal evento adverso observado foi a ocorrência de neutropenia assintomática, mas que foi revertida após redução da dose de everolimus (Silva-Sánchez *et al.*, 2021), houve ainda ocorrência de mucosite relatada durante o tratamento, mas com resolução espontânea (Colaneri *et al.*, 2016). Destaca-se entretanto, que a utilização do everolimus não está restrita aos casos de rabdomiomas cardíacos, desta forma o emprego da droga em casos de TSC pode apresentar outros efeitos adversos não descritos nesta seção e que precisam ser levados em consideração. Em estudo utilizando everolimus para epilepsia no contexto da TSC, por exemplo, foi observado dois casos de pneumonia grave causada por Mycoplasma em duas crianças, sendo necessária a descontinuação da terapia por everolimus (Flores-González *et al.*, 2016). Em outro estudo a maior vulnerabilidade à infecções foi também associado ao tratamento com inibidor de mTOR, relatando quadro séptico por Escherichia coli e por Streptococcus pneumoniae. Outras anormalidades laboratoriais descritas também foram hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, bem como quadros anêmicos (Trelinska *et al.*, 2015, 2016). No Quadro 1 estão apresentados os estudos que abordaram a utilização de everolimus em lactentes com rabdomiomas cardíacos. Em caso clínico apresentado observou-se a ocorrência de uma cardiomiopatia dilatada após a regressão dos rabdomiomas cardíacos, com eventos taquicárdicos e frequência cardíaca irregular secundária à contrações ventriculares e supraventriculares prematuras. Na ocasião, obteve-

se sucesso com a terapia com carvedilol associado à diuréticos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), mantendo-se também acompanhamento regular do lactente (Motoki *et al.*, 2016). Outro caso clínico selecionado também obteve boa resposta clínica com utilização de medicamentos convencionais. No relato foi descrito um lactente de 2 meses de idade, com história de insuficiência respiratória súbita, baixo débito cardíaco, taquicardia e hipotensão arterial. Ao exame eletrocardiográfico foi constatada taquicardia com QRS ampliado e bloqueio de ramo esquerdo com desvio do eixo para esquerda. Submetido à cardioversão observou-se melhora momentânea do padrão eletrocardiográfico, com recorrência posterior da taquicardia. Procedeu-se abordagem com lidocaína 30mcg/kg/min após bolus inicial de 1mg/kg, associado à amiodarona 5mg/kg em bolus seguido de infusão de 10mcg/kg/min, e propranolol oral (2mg/kg/8horas) após observação de taquicardia refratária com 6 horas decorridas das medicações iniciais. Obteve-se conversão do ritmo taquicárdico para ritmo sinusal após duas horas do uso do propranolol. A criança recebeu alta em uso de amiodarona e propranolol por via oral. (Kathare *et al.*, 2013). Um ponto interessante levantado pelos estudos é a associação entre a ocorrência de TSC em lactentes filhos de mães com quadros de comprometimento neurológico, seja caracterizado pela ocorrência de convulsões, crises epiléticas, ou mesmo diagnóstico de TSC prévio. Do total de quatorze estudos abordando rabiomiomas cardíacos observou-se associação com histórico materno positivo em seis casos (R. Garg *et al.*, 2014; Kathare *et al.*, 2013; Madueme & Hinton, 2011; Motoki *et al.*, 2016; Onay *et al.*, 2020; Silva-Sánchez *et al.*, 2021). Em face de tal contexto, sugere-se a necessidade de adequada triagem de fatores de risco maternos em síndromes genéticas. Pontua-se ainda, que nos casos de acometimento materno por TSC todo o período gestacional deve ser acompanhado com rigorosidade, sob o risco de desfechos materno fetais negativos (Onay *et al.*, 2020).

**Comprometimento cerebral na TSC:** O quadro clínico do complexo de esclerose tuberosa caracteriza-se principalmente pela presença de angiofibroma facial, quadros epiléticos e deficiência intelectual. Quando se observa o acometimento do SNCs são frequentemente observadas displasias corticais, astrocitoma de células gigantes subependimárias e nódulos subependimários. A displasia cortical apresentada pode levar a quadros síndrômicos, como a Síndrome de West, crises epiléticas recorrentes de difícil controle e elevado déficit de desenvolvimento neuropsicomotor (Miyata *et al.*, 2021). Em estudo retrospectivo com seis lactentes diagnosticados com TSC os autores relatam a prática clínica de realização seriada de EEG a cada 4-8 semanas durante os primeiros dois anos de vida. Em quadros convulsivos o tratamento de escolha é a utilização de vigabatrina com dose inicial de 50mg/kg/dia até dose máxima de 150mg/kg/dia. O início do acompanhamento EEG variou entre 1-6 meses de idade, sendo finalizado entre 25-52 meses de idade. Em dois lactentes observou-se um intervalo de 3 meses desde a constatação de anormalidade no EEG e início de crises convulsivas. Todas a amostra do estudo apresentava concomitantemente tumores cardíacos, sendo que três lactentes (50%) havia obtido o diagnóstico de rabiomiomas intracardíacos ainda no período pré-natal (Savini *et al.*, 2020). Diversos estudos apresentam a utilização de vigabatrina em bebês com diagnóstico de TSC, sobretudo nos casos positivos para epilepsia. Entretanto, observa-se que a medicação pode ocasionar alterações de sequências anormais bilaterais e simétricas no tronco cerebral e na substância cerebral profunda, reversíveis e que podem cursar de forma assintomática. A opção por descontinuar a terapia com vigabatrina deve ser considerada na ocorrência de sintomas extrapiramidais significativos (Craft & Cardenas, 2021).

Os quadros convulsivos de crianças com TSC comumente se desenvolvem no primeiro ano de vida, sendo precedidos por uma deterioração progressiva dos padrões eletroencefalográficos (Domańska-Pakieła *et al.*, 2014; Scheffer *et al.*, 2017). Estudo de caso apresentado demonstra que mesmo antes do início das manifestações neurológicas da TSC podem ser observadas alterações eletroencefalográficas (EEG) que serviriam de direcionamento para início de abordagem clínica e redução dos danos neurais, com melhora significativa do prognóstico de tais lactentes (Savini *et al.*,

2020). Embora não se saiba a repercussão das crises subclínicas na deterioração cerebral, sugere-se acompanhamento eletroencefalográfico a cada 4-6 semanas em crianças com TSC diagnosticadas (Domańska-Pakieła *et al.*, 2014; Hully *et al.*, 2016; Józwiak *et al.*, 2011; Whitney *et al.*, 2017). Um relato de caso clínico chama atenção pela constatação de coexistência de TSC e esclerose hipocampal em lactente de 7 meses que cursava com convulsões intratáveis desde os dois meses de idade. Quando submetido ao exame de ressonância magnética foi identificada perda de massa cerebral difusamente, com múltiplos tubérculos corticais bilaterais e anormalidades na migração subcortical, além de nódulos subependimários. A paciente foi submetida à ressecção do lobo fronto-parietal direito e subsequente ressecção dos lobos temporal, parietal e occipital direitos. Obteve-se remissão completa do quadro convulsivo com uso ininterrupto de medicação antiepiléptica até o acompanhamento 69 meses após a cirurgia. Contudo o estudo não deixa claro sequelas e comprometimento neuropsicomotor no quadro relatado (Lang & Prayson, 2016).

Em casos de TSC podem ser observados quadros de hemimegalencefalia que cursa com convulsões intratáveis iniciadas desde o período neonatal. Embora a hemisferectomia seja uma abordagem preferencial em muitos casos busca-se o tratamento medicamentoso das convulsões até que o lactente possua maior idade e desenvolvimento, além de condições clínicas favoráveis para abordagem cirúrgica. Contudo, em relato de caso apresentado, os autores defendem uma abordagem cirúrgica precoce, tendo em vista a deterioração do SNC com as crises recorrentes convulsivas. No caso relatado um lactente de 7 semanas com TSC e hemimegalencefalia foi submetido a uma hemisferectomia funcional para estado de mal epilético. Após 5 anos decorridos do ato cirúrgico o paciente permanece sem crises epiléticas, mesmo após desmame de medicamentos antiepiléptico (Cuddapah *et al.*, 2015).

**C. Doença Renal cística e TSC:** A ocorrência de doença renal cística em pacientes com TSC está bem estabelecida na literatura. Define-se cistos glomerulares como dilatações de duas a três vezes dos espaços de Bowman. Quando acometem pelo menos 5% dos glomérulos tem-se rins glomerulocísticos. Estudos indicam uma associação positiva entre o crescimento de lesões renais e aumento da idade em pacientes com TSC. Observa-se ainda correlação entre linfangiomatose pulmonar e ocorrência de acometimento renal nestes pacientes (Tsai *et al.*, 2014). Relato de caso clínico traz a abordagem cirúrgica de lactente de 4 meses diagnosticada com TSC no período pré-natal que apresentava uma massa renal direita. O estudo histopatológico confirmou o diagnóstico de rins glomerulocísticos associados à TSC (Rito & Cabrera, 2017). Sugere-se ainda que a existência de TSC pode estar associada à outros quadros renais. Em caso de lactente de 3 meses de idade com diagnóstico pré-natal de TSC observou-se a evolução do quadro para insuficiência renal aguda com hiperuricemia excessiva. A função renal melhorou após reidratação e aplicação de rasburicase, porém sem recuperação completa. O paciente persistiu com níveis elevados de ácido úrico, sendo identificada posteriormente uma mutação no gene HPRT, confirmando o diagnóstico de doença de Lesch-Nyhan (LND). Após o início da terapia com alopurinol, a função renal obteve melhora. Após alguns meses o paciente evoluiu com um quadro fenotípico neurológico típico de TSC e LND apresentando distonia grave, convulsões e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (Thumfart *et al.*, 2016). Em quadros de doenças hereditárias concomitantes pode haver um atraso no diagnóstico e manejo adequado, sobretudo pelo fenótipo misto apresentado (Barea *et al.*, 2015; Thumfart *et al.*, 2016). Outro ponto abordado é a importância epidemiológica da doença renal crônica como a principal causa de mortalidade em pacientes com TSC. Em estudo com modelos animais os autores sugeriram abordagem pré-natal em fetos com TSC a partir de administração de rapamicina e dexametasona durante a gestação, de forma a inibir a resposta inflamatória, e interferir na via de mTOR promovendo a redução de formações císticas em bebês acometidos. Contudo, mais estudos ainda são necessários para definir riscos e benefícios associados à estratégia proposta (Nechama *et al.*, 2020).

**Comprometimento de demais sistemas na TSC:** Dois estudos relataram a ocorrência de neoplasias ósseas associadas ao quadro de TSC. No primeiro estudo foram relatados cordomas em neonatos com idade inferior à três meses. Observa-se que tais neoplasias ósseas são raras e possuem como pico de incidência a idade adulta, acometendo o esqueleto axial. Quando observado em lactentes deve-se atentar para possível diagnóstico de TSC não identificado previamente. No caso apresentado um lactente de dois meses de idade foi diagnosticado com TSC após apresentar um cordoma imunopositivo para braquium ocorrendo na base do crânio. Face a tal constatação procedeu-se investigação diagnóstica complementar, sendo identificadas metástases pulmonares e no tecido subcutâneo, bem como massas renais e rabiomomas cardíacos, o que corroborou com o diagnóstico de TSC (Dahl et al., 2017). Em outro caso relatou-se crescimento ósseo desordenado em costelas e vértebras em criança de oito anos de idade que teve o diagnóstico de TSC ainda no período neonatal (Li et al., 2015). Diversos estudos abordaram a ocorrência de quadros tumorais atípicos como primeiros sinais que levaram ao diagnóstico posterior de TSC. Um dos quadros relatados foi de linfangioleiomiomatose (LAM). A LAM é rara na faixa etária pediátrica, e assim como as neoplasias ósseas anteriormente relatadas pode levar a um diagnóstico de TSC quando acometem lactentes (Dahl et al., 2017; Takia et al., 2018).

Relato de caso selecionado no nosso estudo traz a descrição de uma lactente com 4 meses de idade apresentando pneumotórax bilateral recorrente, que desde o primeiro mês de vida cursava com quadro convulsivo. Ao exame físico geral foram observadas ainda manchas maculares esbranquiçadas. Imagens cerebrais apresentaram ainda tubérculos corticais e nódulos subependimários, além de rabiomioma em átrio direito. O diagnóstico de LAM foi ainda respaldado pela presença de múltiplos cistos em tomografia computadorizada (TC) de tórax (Takia et al., 2018). Outra apresentação tumoral que levou ao diagnóstico de TSC foi a presença de uma linfangiectasia intestinal primária (PIL) em lactente com cinco semanas de idade. A PIL é descrita na literatura como uma enteropatia rara, cuja malformação congênita de vasos linfáticos do intestino delgado promove a perda proteica através do fluido linfático para o lúmen do intestino delgado. No caso apresentado o lactente cursava com edema em membro inferior direito, secundário à linfedema, distensão abdominal, hipoalbuminemia e ganho ponderal prejudicado. A confirmação diagnóstica de PIL se deu com oito semanas de idade através de biópsia intestinal. O paciente desenvolveu aos 16 meses de idade quadro convulsivo de repetição, sendo identificada a TSC por teste genético (Tan et al., 2017). O linfedema como única manifestação externa da TSC também foi descrita em estudo incluindo duas lactentes, cuja investigação diagnóstica posterior demonstrou outros focos tumorais em rins, coração e cérebro (Hoshiai et al., 2015). Outro estudo relatou o linfedema congênito associado à doença de Hirschsprung clínica com concomitante apresentação de TSC (Lucas & Andrade, 2011). Embora seja uma ocorrência rara, a hipótese diagnóstica de TSC deve ser levada em consideração nestes casos atípicos (Hoshiai et al., 2015; Lucas & Andrade, 2011).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TSC é uma condição genética multissistêmica, que se caracteriza por hamartomas disseminados em diversos órgãos podendo incluir cérebro, sistema cardiovascular, pele, rins, pulmões, fígados e olhos. Nos estudos selecionados foram descritos principalmente comprometimento cardíaco, cerebral, renal, linfático e esquelético. A maior parte dos diagnósticos foi realizada ainda no período pré-natal, e observou-se significativa correlação entre o quadro de TSC em lactentes e história materna positiva para quadros epiléticos ou TSC. O uso de everolimus foi descrito em casos de rabiomomas intracardíacos, bem como lesões no SNC. Entretanto, a opção por tal medicação só foi feita após falha de tratamentos convencionais e/ou contra-indicação cirúrgica. Outra discussão enfatizada nos estudos selecionados foi a importância de investigação diagnóstica de TSC em casos de tumores atípicos em lactentes.

## REFERÊNCIAS

- Aslan, E., Sap, F., Sert, A., & Odabas, D. (2014). Tuberos sclerosis and cardiac tumors: new electrocardiographic finding in an infant. *Tex Heart Inst J*, 41(5), 530–532. <https://doi.org/10.14503/THIJ-13-3571>
- Bardin, L. (2009). *Análise de Conteúdo*. (4th ed.). Edições 70.
- Barea, J. J., van Meel, E., Kornfeld, S., & Bird, L. M. (2015). Tuberos sclerosis, polycystic kidney disease and mucopolidosis III gamma caused by a microdeletion unmasking a recessive mutation. *Am J Med Genet A*, 167A(11), 2844–2846. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37213>
- Colaneri, M., Quarti, A., & Pozzi, M. (2016). Everolimus-induced near-resolution of giant cardiac rhabdomyomas and large renal angiomyolipoma in a newborn with tuberous sclerosis complex. *Cardiol Young*, 26(5), 1025–1028. <https://doi.org/10.1017/S1047951116000421>
- Craft, J. F., & Cardenas, A. M. (2021). Vigabatrin-associated Reversible MRI Abnormalities in an Infant with Tuberos Sclerosis. *J Radiol Case Rep*, 15(2), 1–6. <https://doi.org/10.3941/jrcr.v15i2.3918>
- Cuddapah, V. A., Thompson, M., Blount, J., Li, R., Guleria, S., & Goyal, M. (2015). Hemispherectomy for Hemimegalencephaly Due to Tuberos Sclerosis and a Review of the Literature. *Pediatr Neurol*, 53(5), 452–455. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.020>
- Dahl, N. A., Luebbert, T., Loi, M., Neuberger, I., Handler, M. H., Kleinschmidt-DeMasters, B. K., & Mulcahy Levy, J. M. (2017). Chordoma Occurs in Young Children With Tuberos Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 76(6), 418–423. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlx032>
- Domańska-Pakiela, D., Kaczorowska, M., Jurkiewicz, E., Kotulska, K., Dunin-Wąsowicz, D., & Józwiak, S. (2014). EEG abnormalities preceding the epilepsy onset in tuberous sclerosis complex patients – A prospective study of 5 patients. *European Journal of Paediatric Neurology*, 18(4). <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.12.006>
- Flores-González, J. C., Estalella-Mendoza, A., Lechuga-Sancho, A. M., Quintero-Otero, S., Rubio-Quiñones, F., Hernández-González, A., & Saldaña-Valderas, M. (2016). Severe pneumonia by Mycoplasma as an adverse event of everolimus therapy in patients with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*, 20(5), 758–760. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.05.002>
- Galvão, T. F., & Pereira, M. G. (2014). Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 23(1). <https://doi.org/10.5123/S1679-49742014000100018>
- Garg, A., Gorla, S. R., Kardon, R. E., & Swaminathan, S. (2021). Rapid Involution of Large Cardiac Rhabdomyomas With Everolimus Therapy. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 12(3), 426–429. <https://doi.org/10.1177/2150135118822711>
- Garg, R., Thakkar, B., & Oswal, N. (2014). A rare case report of corrected transposition of the great arteries in association with tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyomas. *Cardiol Young*, 24(5), 955–957. <https://doi.org/10.1017/S1047951113002047>
- Grau, J., Zöllner, J. P., Schubert-Bast, S., Kurlemann, G., Hertzberg, C., Wiemer-Kruel, A., Bast, T., Bertsche, A., Bettendorf, U., Fiedler, B., Hahn, A., Hartmann, H., Hornemann, F., Immisch, I., Jacobs, J., Kieslich, M., Klein, K. M., Klotz, K. A., Kluger, G., ... Strzelczyk, A. (2021). Direct and indirect costs and cost-driving factors of Tuberos sclerosis complex in children, adolescents, and caregivers: a multicenter cohort study. *Orphanet J Rare Dis*, 16(1), 282. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01899-x>
- Hoshiai, S., Oguma, E., Sato, Y., Konishi, T., & Minami, M. (2015). Congenital focal lymphedema as a diagnostic clue to tuberous sclerosis complex: report of two cases diagnosed by ultrasound. *Skeletal Radiol*, 44(8), 1165–1168. <https://doi.org/10.1007/s00256-015-2094-8>

- Hully, M., Grevent, D., Breuillard, D., Brunelle, F., Chemaly, N., Calmon, R., Boddaert, N., & Nabbout, R. (2016). Arterial spin labeling shows pre-epileptic tuber hyperperfusion in tuberous sclerosis complex. *Neurology*, 86(18), 1744–1745. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002636>
- Hutchinson, L. J., Stuart, G., & Walsh, M. A. (2015). Implantation of the new Medtronic LINQ&#8482; loop recorder in an infant with ventricular tachycardia. *Cardiol Young*, 25(6), 1221–1223. <https://doi.org/10.1017/S104795111400184X>
- Hwang, S.-K., Lee, J.-H., Yang, J.-E., Lim, C.-S., Lee, J.-A., Lee, Y.-S., Lee, K., & Kaang, B.-K. (2016). Everolimus improves neuropsychiatric symptoms in a patient with tuberous sclerosis carrying a novel TSC2 mutation. *Mol Brain*, 9(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s13041-016-0222-6>
- Izevbaye, I., Sun, J., & Fazlollah, L. (2011). Numerous cortical tubers and rhabdomyomas in a case of sudden unexpected infant death. *Am J Forensic Med Pathol*, 32(4), 331–335. <https://doi.org/10.1097/PAF.0b013e3181d3dc53>
- Józwiak, S., Kotulska, K., Domańska-Pakieła, D., Łojczyk, B., Syczewska, M., Chmielewski, D., Dunin-Wąsowicz, D., Kmieć, T., Szymkiewicz-Dangel, J., Kornacka, M., Kawalec, W., Kuczyński, D., Borkowska, J., Tomaszek, K., Jurkiewicz, E., & Respondek-Liberska, M. (2011). Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *European Journal of Paediatric Neurology*, 15(5). <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.03.010>
- Kadish, N. E., Riedel, C., Stephani, U., & Wiegand, G. (2020). Developmental outcomes in children/adolescents and one adult with tuberous sclerosis complex (TSC) and refractory epilepsy treated with everolimus. *Epilepsy Behav*, 111, 107182. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107182>
- Kathare, P. A., Muthuswamy, K. S., Sadasivan, J., Calumbar, N., & Koneti, N. R. (2013). Incessant ventricular tachycardia due to multiple cardiac rhabdomyomas in an infant with Tuberous Sclerosis. *Indian Heart J*, 65(1), 111–113. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2012.12.003>
- Kondo, T., Niida, Y., Mizuguchi, M., Nagasaki, Y., Ueno, Y., & Nishimura, A. (2019). Autopsy case of right ventricular rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex. *Leg Med (Tokyo)*, 36, 37–40. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2018.10.001>
- Lang, M., & Prayson, R. A. (2016). Tuberous sclerosis complex coexistent with hippocampal sclerosis. *J Clin Neurosci*, 24, 28–29. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.05.048>
- Leite, T., Pazinato, L. V., Vidal, M. J. de A., Freitas, D. de, & Leal Filho, J. M. da M. (2021). Endovascular treatment of intrarenal aneurysms bleeding and angiomyolipomas in a patient with tuberous sclerosis and polycystic kidney disease. *Brazilian Journal of Nephrology*. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2021-0023>
- Li, P., Boronat, S., Geffrey, A. L., Barber, I., Grottkau, B. E., & Thiele, E. A. (2015). Rib and vertebral bone fibrous dysplasia in a child with tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet A*, 167A(11), 2755–2757. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37235>
- Lucas, M., & Andrade, Y. (2011). Congenital lymphedema with tuberous sclerosis and clinical Hirschsprung disease. *Pediatr Dermatol*, 28(2), 194–195. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01231.x>
- Madueme, P., & Hinton, R. (2011). Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyomas: a case report and review of the literature. *Congenit Heart Dis*, 6(2), 183–187. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2011.00502.x>
- Miyata, H., Fushimi, S., Ota, Y., Vinters, H. v., Adachi, K., Nanba, E., & Akiyama, T. (2021). Isolated cortical tuber in an infant with genetically confirmed tuberous sclerosis complex 1 presenting with symptomatic West syndrome. *Neuropathology*, 41(1), 58–64. <https://doi.org/10.1111/neup.12700>
- Motoki, N., Inaba, Y., Matsuzaki, S., Akazawa, Y., Nishimura, T., Fukuyama, T., & Koike, K. (2016). Successful treatment of arrhythmia-induced cardiomyopathy in an infant with tuberous sclerosis complex. *BMC Pediatr*, 16, 16. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0557-2>
- Nechama, M., Makayes, Y., Resnick, E., Meir, K., & Volovelsky, O. (2020). Rapamycin and dexamethasone during pregnancy prevent tuberous sclerosis complex-associated cystic kidney disease. *JCI Insight*, 5(13). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.136857>
- Ogórek, B., Hamieh, L., Hulshof, H. M., Lasseter, K., Klonowska, K., Kuijff, H., Moavero, R., Hertzberg, C., Weschke, B., Riney, K., Feucht, M., Scholl, T., Krsek, P., Nabbout, R., Jansen, A. C., Benova, B., Aronica, E., Lagae, L., Curatolo, P., ... Kwiatkowski, D. J. (2020). TSC2 pathogenic variants are predictive of severe clinical manifestations in TSC infants: results of the EPSTOP study. *Genet Med*, 22(9), 1489–1497. <https://dx.doi.org/10.1038/s41436-020-0823-4>
- Onay, Ö. S., Saglik, A. Ç., Köşger, P., Saraçoğlu, Z. N., Toprak, U., Uçar, B., & Tekin, A. N. (2020). Maternal and fetal tuberous sclerosis complex: a case report questioning clinical approach. *Turk J Pediatr*, 62(2), 332–337. <https://doi.org/10.24953/turkjp.2020.02.023>
- Rito, M., & Cabrera, R. A. (2017). Glomerulocystic kidney presenting as a unilateral kidney mass in a newborn with tuberous sclerosis: Report of a case and review of the literature. *Pathol Res Pract*, 213(3), 286–291. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2016.11.011>
- Savini, M. N., Mingarelli, A., Peron, A., la Briola, F., Cervi, F., Alfano, R. M., Canevini, M. P., & Vignoli, A. (2020). Electro-clinical and neurodevelopmental outcome in six children with early diagnosis of tuberous sclerosis complex and role of the genetic background. *Ital J Pediatr*, 46(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0801-0>
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4). <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Silva-Sánchez, M. P., Alvarado-Socarras, J. L., Castro-Monsalve, J., Meneses, K. M., Santiago, J., & Prada, C. E. (2021). Everolimus for severe arrhythmias in tuberous sclerosis complex related cardiac rhabdomyomas. *Am J Med Genet A*, 185(5), 1525–1531. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62120>
- Strzelczyk, A., Grau, J., Bast, T., Bertsche, A., Bettendorf, U., Hahn, A., Hartmann, H., Hertzberg, C., Hornemann, F., Immisch, I., Jacobs, J., Klotz, K. A., Kluger, G., Knaf, M., Kurlmann, G., Marquard, K., Mayer, T., Meyer, S., ... Zöllner, J. P. (2021). Prescription patterns of antiseizure drugs in tuberous sclerosis complex (TSC)-associated epilepsy: a multicenter cohort study from Germany and review of the literature. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 14(6), 749–760. <https://dx.doi.org/10.1080/17512433.2021.1911643>
- Su, Y., Wei, Q., Wan, J., & Li, L. (2021). Tuberous Sclerosis Complex: Early Screening and Infant Outcome in NICU. *J Trop. Pediatr*, 67(1). <https://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmab012>
- Takia, L., Jat, K. R., Mandal, A., & Kabra, S. K. (2018). Lymphangioleiomyomatosis (LAM) presenting as recurrent pneumothorax in an infant with tuberous sclerosis: treated successfully with sirolimus. *BMJ Case Reports*, 2018. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226244>
- Tan, N. B. L., Tamblin, S., & Hinds, R. (2017). Primary Intestinal Lymphangiectasia as a First Manifestation of Tuberous Sclerosis Complex. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 65(4), e96–e96. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001660>
- Thumfart, J., Weschke, B., Ringe, H., Weinhold, N., & Müller, D. (2016). Acute renal failure unmasking Lesch-Nyhan disease in a patient with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*, 20(4), 649–651. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.04.014>
- Trelinska, J., Dachowska, I., Kotulska, K., Fendler, W., Jozwiak, S., & Mlynarski, W. (2015). Complications of mammalian target of rapamycin inhibitor anticancer treatment among patients with tuberous sclerosis complex are common and occasionally life-threatening. *Anticancer Drugs*, 26(4), 437–442. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000207>

- Trelinska, J., Dachowska, I., Kotulska, K., Józwiak, S., Fendler, W., & Mlynarski, W. (2016). Everolimus treatment among patients with tuberous sclerosis affects serum lipid profile. *Pharmacol Rep*, 68(5), 1002–1007. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2016.05.011>
- Tsai, J.-D., Wei, C.-C., Chen, S.-M., Lue, K.-H., & Sheu, J.-N. (2014). Association between the growth rate of renal cysts/angiomyolipomas and age in the patients with tuberous sclerosis complex. *International Urology and Nephrology*, 46(9). <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0701-6>
- Tye, C., Mcewen, F. S., Liang, H., Underwood, L., Woodhouse, E., Barker, E. D., Sheerin, F., Yates, J. R. W., & Bolton, P. F. (2020). Long-term cognitive outcomes in tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol*, 62(3), 322–329. <https://dx.doi.org/10.1111/dmcn.14356>
- Vignoli, A., la Briola, F., Turner, K., Peron, A., Vannicola, C., Chiesa, V., Zambrelli, E., Bruschi, F., Viganò, I., & Canevini, M. P. (2021). Epilepsy in adult patients with tuberous sclerosis complex. *Acta Neurol Scand*, 144(1), 29–40. <https://dx.doi.org/10.1111/ane.13416>
- Whitney, R., Jan, S., Zak, M., & McCoy, B. (2017). The Utility of Surveillance Electroencephalography to Guide Early Antiepileptic Drug Therapy in Infants With Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Neurol*, 72, 76–80. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.009>

\*\*\*\*\*