

**PRACE KAZUISTYCZNE**

## CASE REPORTS

**Przemysław Dyrła, Stanisław Wojtuń, Jerzy Gil,  
Łukasz Jałocha, Marek Wojtkowiak, Antoni Błaszak**

Received: 29.09.2008

Accepted: 09.10.2008

Published: 31.10.2008

**Choroba Bourneville'a-Pringle'a – opis przypadku**

## Morbus Bourneville-Pringle – case report

Klinika Gastroenterologii CSK MON WIM. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Gil

Correspondence to: Klinika Gastroenterologii CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, tel. 022 681 70 81

Source of financing: Department own sources

**Streszczenie**

Stwardnienie guzowate (*tuberous sclerosis complex*, TSC), nazywane chorobą Bourneville'a-Pringle'a to wielonarządowa choroba uwarunkowana genetycznie, związana z upośledzeniem umysłowym i padaczką. Spotykane jest we wszystkich grupach etnicznych i rasowych, jednakowo często u obojga płci. Szacuje się, że występuje u około 2 milionów osób na świecie. Zmienność obrazu klinicznego w stwardnieniu guzowatym jest bardzo duża. Wiele objawów pojawia się wraz z rozwojem dziecka. Zmiany dotyczą głównie skóry oraz układu nerwowego, a także gałek ocznych, serca, nerek, wątroby i jelit. Mogą przyjmować postać torbieli i guzów wykazujących nierzadko tendencję do transformacji w nowotwory złośliwe. Pod względem histopatologicznym są to włókniaki, tłuszczaki, mięśniaki, naczyniakotłuszczakomięśniaki. Poszczególne zmiany narządowe z reguły nie wymagają potwierdzenia histopatologicznego. Diagnoza TSC standardowo stawiana jest na podstawie zmienionych kryteriów Gomeza ustalonych na TSC Consensus Conference w Annapolis w 1998 roku. Rozpoznanie TSC uważa się za ostateczne, gdy spełnione są dwa większe kryteria albo jedno większe i dwa mniejsze. Nie ma patognomonicznych dla TSC objawów, co oznacza, że diagnoza musi uwzględniać liczne objawy, często nieuchwytne w niespecjalistycznym badaniu lekarskim. W rozpoznaniu konieczne są współpraca wielu specjalistów oraz wykonanie badań wielokierunkowych (badanie dermatologiczne, neurologiczne, okulistyczne, kardiologiczne, badania endoskopowe, badania obrazowe – USG, TK, MRI, PET-CT). Kluczowe jest dokładne zebranie wywiadu rodzinnego i nierzadko przebadanie pozostałych członków rodziny. Leczenie chorych ze stwardnieniem guzowatym jest objawowe i polega na chirurgicznym usuwaniu guzów złośliwych i podawaniu leków przeciwpadaczkowych. Zalecenia terapeutyczne dla poszczególnych zmian narządowych wymagają indywidualnego rozpatrzenia. W pracy omówiono przypadek chorej kobiety, u której stwierdzono zmiany ogniskowe wątroby. Choć istniało podejrzenie ich złośliwego charakteru, nie zostało ono zweryfikowane histopatologicznie z powodu wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych. U pacjentki zaplanowano badania kontrolne z wykorzystaniem badań obrazowych. Omawiany przypadek pokazuje, że czasami w podejmowaniu decyzji trzeba uwzględnić ryzyko stosowanych metod diagnostycznych.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie guzowate, choroba Bourneville'a-Pringle'a, tomografia komputerowa, pozytronowa tomografia emisyjna, endoskopia

**Summary**

Tuberous sclerosis complex (TSC), known as Bourneville-Pringle syndrome, is a genetically conditioned multiple organ disease associated with mental retardation and epilepsy. It could be found in any ethnic groups and races in both sexes. It is estimated that about 2 million people suffer from the disease in the world. Clinical manifestations in the disease could be various. Many signs appear along with the natural development of a child. Lesions that could be found in the disease are associated with skin, nervous system, eye bulbs, heart, kidneys, liver and intestines. These could take form of cysts as well as tumours that could become malignant. Histologically these are fibromas, lipomas, myomas or vasolipomyomas. Specific organ lesions

do not require histological confirmation. TSC diagnosis could be established on Gomez criteria established on TSC Consensus in Annapolis in 1998. TSC diagnosis could be assumed as final, when two major criteria are met or one major and two minor. There are no pathognomonic signs of TSC. That means many signs should be taken into account, sometimes hard to find in not highly specialized assessment. Many specialists and specific tests should take part in diagnosis establishment (dermatologic, neurologic, oculistic, cardiologic, endoscopic and imaging procedures – USG, CT, MRI, PET-CT). Family background and often assessment of family members is essential for diagnosis establishment. Therapeutic indications for specific organ lesions need individual approach. Treatment of the illness could be only palliative. It is based on surgical procedures of malignant tumours resection and antiepileptic treatment. In the paper authors discuss case of woman with liver lesions. Those weren't assessed histologically because of the high risk of hemorrhagic complications. Follow-up was planned with use of imaging procedures. Discussed case shows that during decision making process risk assessment of imaging procedures should be taken into account.

**Key words:** tuberous sclerosis complex, Bourneville-Pringle syndrome, computer tomography, positron emission tomography, endoscopy

**S**twardnienie guzowate nazywane jest chorobą Bourneville'a-Pringle'a od nazwisk lekarzy, którzy ją opisali (choroba Bourneville'a-Pringle'a, łac. *sclerosis tuberosa*, *morbus Bourneville-Pringle*, *epiloia*, *dysplasia neurocutanea* – dysplazja nerwowo-skórna, ang. *tuberous sclerosis*, TS, *tuberous sclerosis complex*, TSC). Występuje u 5-7/100 tysięcy osób z populacji ogólnej<sup>(1)</sup>. Choroba ta należy do fakomatoz, czyli dysplazji neuroektomezodermalnych. Ta grupa schorzeń dziedzicznych charakteryzuje się zaburzeniami rozwojowymi w tkankach pochodzących z trzech listków zarodkowych. Przyjmuje się, że choroby te powstają w wyniku mutacji genowej, co w pierwszych 3-4 tygodniach ciąży doprowadza do zaburzeń w budowie tworzących się w tym okresie rozwoju zarodka narządów. Ponieważ zmiany dotyczą głównie skóry oraz układu nerwowego, określane są jako choroby „skórno-nerwowe”. Zaburzenia te oprócz zmian skórno-nerwowych mogą również dotyczyć innych narządów – gałek ocznych, serca, nerek, wątroby. Mogą przyjmować postać torbieli i guzów wykazujących nierzadko tendencję do transformacji w nowotwory złośliwe.

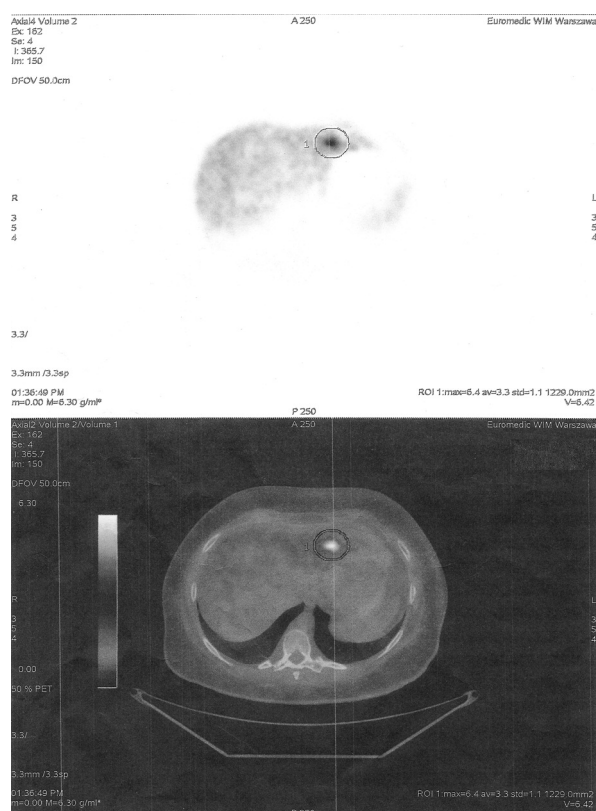
### OPIS PRZYPADKU

Czterdziestojednoletnia kobieta została przyjęta do Kliniki z powodu bólów brzucha, nudności i wymiotów. Przy przyjęciu przytomna, kontakt słowno-logiczny prawidłowy. W badaniu fizykalnym czynność serca miarowa o częstości 80/min, ciśnienie tętnicze 130/80 mm Hg, nad polami płucnymi szmer oddechowy pęcherzykowy prawidłowy, brzuch wzdęty, bolesność uciskowa nadbrzusza. Na skórze twarzy gruczolak łojowy w kształcie motyla. Na szyi i karku guzki (naczyniakowłókniaki) oraz liczne włókniaki okołopaznokciowe uszypułowane na stopach. Na skórze brzucha dwie blizny pooperacyjne. W badaniach laboratoryjnych istotny klinicznie wzrost aktywności amylazy w surowicy i moczu, hipokaliemia, podwyższone markery stanu zapalnego (leukocytoza, OB, CRP). W wykonanych badaniach obrazowych (ul-

trasonografia – USG i tomografia komputerowa – TK jamy brzusznej) stwierdzono zatarcie zarysów oraz pogrubienie trzonu i ogona trzustki z obrzękiem tkanki tłuszczowej (obraz obrzękowego zapalenia trzustki). Monitorowano chorobę i zastosowano leczenie zachowawcze, po którym obserwowano stopniową poprawę stanu klinicznego oraz normalizację parametrów biochemicznych. Pacjentka od pierwszych miesięcy życia do chwili obecnej znajduje się pod specjalistyczną opieką lekarską. W trakcie pobytu w Instytucie Pediatrii rozpoznano chorobę Bourneville'a-Pringle'a. Od wczesnych lat dzieciństwa stwierdzono upośledzenie umysłowe w stopniu umiarkowanym, na twarzy gruczolak łojowy w kształcie motyla, liczne plamy bielacze i barwnikowe na skórze całego ciała. Od 4. miesiąca życia padaczka, początkowo w postaci napadów skłonów, od 5. roku życia przekształconych w napady z miokloniami z wstrząsami całego ciała. Od 12. roku życia w związku z okresem dojrzewania dodatkowo pojawiły się napady toniczno-kloniczne pierwotnie i wtórnie uogólnione z utratami przytomności oraz napady ogniskowe lewostronne drgawkowe. Od 23. roku życia doszło do zaostrzenia objawów choroby zasadniczej pod postacią tworzenia się zmian ogniskowych w macicy. W wyniku nasilających się krwawień z dróg rodnych usunięto macicę z przydatkami. W trybie ostrego dyżuru pacjentka dwukrotnie operowana w odstępie roku z powodu niedrożności przewodu pokarmowego. Wykonano odcinkową resekcję jelita cienkiego podyktowaną licznymi zmianami guzowymi. W badaniach histopatologicznych stwierdzono naczyniakowłókniaka. W wieku 40 lat u chorej doszło do zaostrzenia objawów neurologicznych pod postacią stanu padaczkowego, napadów częściowych prostych i złożonych z drżeniem kończyn, bólu głowy oraz krótkotrwałych zaburzeń przytomności. Z powodu ww. objawów chora była hospitalizowana w Klinice Neurologii, gdzie wykonano badania obrazowe głowy i jamy brzusznej. W badaniu rezonansu magnetycznego – MRI głowy stwierdzono mnogie strefy podwyższonego sygnału

w obrazach T2-zależnych oraz zlokalizowane w korze i istocie białej półkul mózgu. Uwidoczniono kilka drobnych guzków położonych podwyściółkowo w obu komorach bocznych, ulegających wzmocnieniu kontrastowemu. Układ komorowy nieposzerzony. Zaniki korowe mózgu. Po zastosowaniu leczenia fenytoiną we wlewie dożylnym wszystkie ww. objawy neurologiczne ustąpiły. W kolejnych dniach hospitalizacji nie obserwowano napadów padaczkowych. W trakcie hospitalizacji w wykonanym badaniu TK jamy brzusznej stwierdzono powiększoną w zakresie lewego płata wątrobę, w tylnym biegunie segmentu 3. podtorebkowo po dożylnym podaniu kontrastu w fazie żylniej uwidoczniło się ognisko hipodensyjne wielkości 16×15 mm. Ognisko o nieostrych zarysach zewnętrznych, nie jest charakterystyczne, nie ma cech zmian o charakterze „meta” czy naczyniaka. Nerki powiększone i zniekształcone, z licznymi ogniskami w mięszu o wzmózonej gęstości, odpowiadające naczyniakiomęśniakotłuszczakowi. Zalecono wykonanie kontrolnych badań obrazowych oraz stałą opiekę neurologiczną.

Po roku pacjentka była hospitalizowana w Klinice Gastroenterologii z powodu ostrego zapalenia trzustki. W wykonanym badaniu obrazowym TK jamy brzusznej, poza zatarciem zarysów oraz pogrubieniem trzonu i ogona trzustki otoczonych obrzękniętą tkanką tłuszczową stwierdzono w segmencie 3. lewego płata wątroby hipodensyjną zmianę ogniskową o wielkości 22×21 mm,



Rys. 1. PET-CT – zmiana ogniskowa wątroby w segmencie 2.

ulegającą obrączkowatemu wzmocnieniu kontrastowemu. Wielkość nie zmieniła się istotnie w porównaniu z badaniem sprzed roku. Izodensyjne ognisko o średnicy 11 mm ulegające jednorodnemu wzmocnieniu kontrastowemu w segmencie 2. lewego płata. Zmiana nie była widoczna w badaniu poprzednim. Pozostałe narządy jak w badaniu sprzed roku. Wstępnie pacjentkę zakwalifikowano do biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej zmian ogniskowych wątroby ze względu na zalecenie radiologa dotyczące weryfikacji histopatologicznej. Po konsultacji z neurologiem, patomorfologiem, chirurgiem oraz biorąc pod uwagę histopatologię poprzednich zmian ogniskowych (naczyniakowłókniak, naczyniakomięśniakotłuszczak), odstąpiono od biopsji ze względu na duże ryzyko krwawienia ze zmian w wątrobie. Rozszerzono diagnostykę przewodu pokarmowego o badania endoskopowe oraz badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT). W gastrokopii uwidoczniono w dolnej części trzonu, *antrum*, opuszcze dwunastnicy oraz w części zstępującej dwunastnicy liczne drobne polipy. Pobrano wycinki do badania histopatologicznego. W kolonoskopii wykryto kilka drobnych polipów w odbytnicy i esicy, które usunięto szczypcami biopsyjnymi i przesłano do badania histopatologicznego. W badanym materiale stwierdzono utkanie włókniaka, tłuszczaka, a także polipy hiperplastyczne. W pasażu jelita cienkiego pętla jelita czczego i krętego bez zmian. W badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej w zakresie głowy liczne ogniska zaburzonego wychwyty w korze płatów skroniowych, ciemieniowych i potylicznych, większe po stronie lewej. W prawym płacie tarczycy częściowo uwapniony guzek o średnicy 10 mm. W zakresie jamy brzusznej, w wątrobie w segmencie 2. izodensyjna zmiana ogniskowa o podwyższonym metabolizmie glukozy (rys. 1). Śledziona powiększona, o długości 127 mm, o prawidłowym wychwycie. Nerki powiększone, zmienione guzowato, z zastojem wydzielanego znacznika. Trzustka o prawidłowym wychwycie. We wnioskach podano, iż wynik badania wskazuje na obecność aktywnej metabolicznie zmiany w lewym płacie wątroby, wobec powyższego wskazana jest weryfikacja histopatologiczna. Biorąc pod uwagę histopatologię poprzednich zmian ogniskowych, wielospecjalistyczne konsultacje, odstąpiono od wykonania biopsji ze względu na ryzyko powikłań. Pacjentka nadal znajduje się pod opieką ambulatorium Kliniki Gastroenterologii i podlega systematycznym badaniom obrazowym.

## OMÓWIENIE

Stwardnienie guzowate to rzadka, należąca do grupy fakomatoz, wielonarządowa choroba uwarunkowana genetycznie, powodująca zmiany w nerkach, sercu, gałkach ocznych, mózgu, płucach i skórze, często związana z upośledzeniem umysłowym i padaczką. Stwardnienie guzowate opisał jako nową jednostkę chorobową w 1880 roku

przez Désiré-Magloire Bourneville. Przez ostatnie dwa dziesięciolecia dokonał się znaczny postęp w wiedzy o tej chorobie, związany z odkryciem jej genetycznego podłoża. Stwardnienie guzowate spowodowane jest mutacją z utratą funkcji w genach *TSC1* albo *TSC2*. W 2/3 przypadków jest to sporadyczna mutacja, w pozostałych dziedziczna jest autosomalnie dominująca<sup>(1)</sup>. Produkt białkowy genu *TSC1* zlokalizowanego na 9. chromosomie (9q34) to hamartyna, gen *TSC2* ma locus na 16. chromosomie i koduje tuberynę. Hamartyna i tuberyna funkcjonują w komórce jako kompleks Rheb-GTPazy zaangażowany w regulację podziałów komórkowych, hamujący szlak sygnalizacyjny mTOR<sup>(2)</sup>. Mutacje w którymkolwiek z genów (*TSC1* albo *TSC2*) powodują, że kompleks jest nieaktywny, a podziały komórek są zaburzone, co z kolei sprzyja powstawaniu guzów nowotworowych. Somatyczne mutacje w genie *TSC1* odpowiadają za sporadyczną limfangioleiomiomatozę i powstawanie naczyńakomięśniakotłuszczaków nerek. Stwardnienie guzowate spotykane jest we wszystkich grupach etnicznych i rasowych, jednakowo często u obójgła płci. Na tę chorobę na całym świecie choruje około 2 milionów osób<sup>(3)</sup>.

Zmienność obrazu klinicznego w stwardnieniu guzowatym jest bardzo duża. Wiele objawów pojawia się wraz z rozwojem dziecka. Zmiany narządowe mają charakter zaburzeń rozwojowych typu *hamartoma*, *hamartia*, *hamartoblastoma*, a na podłożu niektórych z nich rozwijają się nowotwory złośliwe.

W badaniu TK głowy widoczne są stwardnienia kory mózgu i guzki podwyściółkowe. Obraz MRI czaszki wykazuje nieprawidłowości u 80-95% pacjentów z TSC<sup>(4)</sup>. W klasycznym obrazie choroby w mózgowiu obecne są następujące rodzaje zmian:

- 1) podwyściółkowe guzki okołokomorowe;
- 2) guzy korowo-podkorowe;
- 3) gwiazdziak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy;
- 4) heterotopie istoty białej mózgu.

Zmianom narządowym towarzyszą objawy neurologiczne. U 70-90% pacjentów występują napady padaczkowe, z których pierwsze pojawiają się zwykle w pierwszym roku życia i mają charakter napadów zgięciowych (zespół Westa). U ponad połowy chorych stwierdza się opóźnienie rozwoju psychoruchowego lub umysłowego. Często są zaburzenia neurobehawioralne, takie jak autyzm czy ADHD<sup>(5)</sup>. W przypadku naszej pacjentki stwierdzono upośledzenie umysłowe i padaczkę. W badaniach obrazowych głowy guzki położone podwyściółkowo w obu komorach bocznych oraz zaniki korowe mózgu. Od 75 do 85% pacjentów z TSC posiada łagodne hamartomatyczne guzy nerek – naczyńakomięśniakotłuszczaki<sup>(6)</sup>. Wielkość guzów powyżej 3 cm wiąże się z dużym ryzykiem potencjalnie groźnego dla życia samoistnego krwotoku. Od 20 do 30% chorych na TSC ma torbiele nerek, a u 2-3% rozwija się wielotorbielowość nerek. Obecność naczyńakomięśniakotłuszczaków nerek wią-

że się z nieco zwiększonym (2-3%) ryzykiem raka jasno-komórkowego nerki. Ponadto częściej niż w populacji ogólnej występują inne typy raka nerki – brodawkowaty (*carcinoma papillare*), chromofobny (*carcinoma chromophobicum*) i *oncocyoma*<sup>(7)</sup>. Naczyńakomięśniakotłuszczaki charakteryzują się zwiększoną skłonnością do krwawień, dlatego każdy zabieg i biopsja guza muszą odbywać się przy zachowaniu odpowiednich środków ostrożności. W badaniach obrazowych jamy brzusznej chorego na stwardnienie guzowate obie nerki są powiększone, a ich miąższ jest prawie całkowicie zastąpiony przez naczyńakomięśniakotłuszczaki, co obserwowano w przypadku opisywanej pacjentki<sup>(6)</sup>.

W wątrobie również występują naczyńakomięśniakotłuszczaki, których częstość u osób powyżej 10. roku życia wynosi około 40-50%. Zazwyczaj przebiegają bezobjawowo<sup>(8)</sup>. Ze względu na obecność ww. zmian w opisywanym przypadku pacjentki prowadzona była szeroka diagnostyka obrazowa oraz zastosowany jest stały nadzór ambulatoryjny.

Zmiany skórne w stwardnieniu guzowatym są bardzo różnorodne. Na skórze twarzy występują tzw. guzki Pringle'a, których liczba wzrasta z wiekiem. Zmiany te, określane kiedyś jako gruczolaki łojowe, histologicznie są raczej naczyńakowłókniami. Są to małe, żółto-różowe grudki różnej wielkości, na ogół niezlewające się ze sobą, zajmujące symetrycznie okolice łojotokowe: nos i przyśrodkowe części policzków. W okolicy czołowej obecne są włókniki płaskie. Histologicznie również są to naczyńakowłókniki. Poza tym na skórze mogą występować:

- 1) uszypułowane włókniki okolicy karkowej i szyjnej;
- 2) plamy barwnikowe koloru kawy z mlekiem – pojedyncze, płaskie i dobrze odgraniczone plamy, zlokalizowane głównie na tułowiu i kończynach;
- 3) plamy odbarwione w kształcie liścia, znamiona bezbarwne – obecne są u ponad 90% chorych; plamy zlokalizowane w obrębie owłosionej skóry głowy albo powiek powodują odbarwienie pasma włosów bądź rzęs;
- 4) włókniki okołopaznokciowe palców dłoni i stóp, tzw. guzki Koenena – są to różowe lub czerwone guzki, często mnogie, pojawiają się dopiero w okresie pokwitania albo u osób dorosłych;
- 5) na dziąsłach spotykane są brodawkowate wyrośla, również będące włókniami.

W badaniu przedmiotowym opisywanej pacjentki stwierdzono na skórze twarzy gruczolak łojowy w kształcie motyla, liczne uszypułowane włókniki na skórze szyi, karku, na stopach wokół paznokci oraz plamy bielacze i barwnikowe na skórze całego ciała.

W zakresie narządu wzroku w siatkówce zaobserwowano guzki hamartomatyczne, określane dawniej jako *phacomata* albo *neurocytophacomata*. Histologicznie są to *hamartomata*. Zazwyczaj są bezobjawowe. W badaniu oftalmoskopowym mają obraz szaro-białych guzków; mogą wystąpić w każdym wieku, także u noworodków.

Mnogie guzki siatkówki są uważane przez niektórych autorów za patognomiczne dla stwardnienia guzowatego. Inne zmiany narządu wzroku spotykane u chorych z TSC to krótkowzroczność, dalekowzroczność, astygmatyzm, zez, naczyniakowłókniaki powiek i, jako powikłanie wodogłowia, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. U pacjentów z TSC mogą wystąpić zmiany w mięszu płuca, polegające na rozplemie komórek zbliżonych do mięśniowych wokół oskrzeli, naczyń krwionośnych i chłonnych, prowadzące do obturacji dróg oddechowych i torbielowatej destrukcji płuc, co określa się jako limfangioleiomiomatozę (*lymphangioleiomyomatosis*, LAM). Limfangioleiomiomatoza może być związana z TSC (TS-LAM) albo sporadyczna, spowodowana somatycznymi mutacjami genu *TSC1* w tkankach układu oddechowego. Choroba występuje niemal wyłącznie u kobiet i zwykle jest diagnozowana u młodych dorosłych. Na podstawie badań radiologicznych określono częstość limfangioleiomiomatozy u pacjentek ze stwardnieniem guzowatym na 26-39%<sup>(9)</sup>. Objawami choroby mogą być odma opłucnowa, narastająca duszność wysiłkowa, kaszel, krwioplucie. W RTG stwierdza się zazwyczaj rozdęcie płuc, zmiany siateczkowate, siateczkowato-guzkowe i małe torbiele. Często proces chorobowy przebiega jednak bezobjawowo. Wynik badania TK albo MRI wykazuje obecność cienkościennych, okrągławych torbielek w obu płucach. Niekiedy choroba płuc jest na tyle poważna, że może wymagać przeszczepu płuc. Poza limfangioleiomiomatozą w mięszu płuc pacjentów z TSC stwierdza się czasem wieloogniskową mikroguzkową hiperplazję pneumocytów. Jest to rodzaj łagodnego rozrostu pneumocytów typu 2, które tworzą małe guzki widoczne radiologicznie, bezobjawowe. W mięśniu sercowym u około 50% dzieci z TSC obserwuje się mięśniaki prążkowanokomórkowe (*rhabdomyomata*). U noworodków ich częstość może być jeszcze większa i sięgać 70-90%. Guzy te często są bezobjawowe, ale mogą też dawać objawy w postaci zaburzeń rytmu serca. Niezwykłą cechą tych guzów jest ich samostne ustępowanie zwykle po 2. roku życia. U pacjentów ze stwardnieniem guzowatym stwierdzono dużą częstość polipów jelita grubego. Szacuje się ją na 70-75% wśród dorosłych chorych<sup>(10)</sup>. Donoszono również o kazuistycznych przypadkach polipowatości żołądka u chorych z TSC. Zmiany w jelicie grubym są bezobjawowe i nie są obciążone ryzykiem zezłośliwienia, stąd ich rozpoznanie w badaniu kolonoskopowym ma jedynie znaczenie w diagnostyce stwardnienia guzowatego. W przypadku opisywanej pacjentki wykonano polipektomię polipów jelita grubego. W badanym materiale histopatologicznym stwierdzono utkanie włókniaka, tłuszczaka, a także polipy hiperplastyczne. Obok naczyniakomięśniakotłuszczaków w zakresie trzustki donoszono o złośliwych zmianach nowotworowych, zwłaszcza typu guza insulinowego, w mięszu trzustki chorych z TSC.

Pod względem histopatologicznym poza gwiaździkiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym pozostałe zmiany, takie jak naczyniakomięśniakotłuszczaki, guzy siatkówki, mięśniaki prążkowanokomórkowe serca, zmiany skórne, nie są w zasadzie nowotworami, ale zaburzeniami rozwojowymi. Jest przedmiotem kontrowersji, jaki dokładnie mają charakter. Zmiany te określa się jako *hamartoma*, *hamartia*, *hamartoblastoma*.

Poszczególne zmiany narządowe z reguły nie wymagają potwierdzenia histopatologicznego. Najnowsze kryteria zalecają potwierdzenie w przypadku podejrzenia *hamartoma* wątroby, śledziony albo trzustki.

Diagnoza TSC standardowo stawiana jest na podstawie zmienionych kryteriów Gomeza, ustalonych na TSC Consensus Conference w Annapolis w 1998 roku. Rozpoznanie stwardnienia guzowatego uważa się za definitywne, gdy spełnione są dwa większe kryteria albo jedno większe i dwa mniejsze.

Nie ma patognomicznych objawów dla TSC, co oznacza, że rozpoznanie musi uwzględniać liczne objawy, często nieuchwytny w niespecjalistycznym badaniu lekarskim. W ustalaniu diagnozy konieczne są współpraca wielu specjalistów oraz wykonanie badań wielokierunkowych:

- dermatologicznego;
- neurologicznego;
- okulistycznego (badanie dna oka);
- kardiologicznego (echokardiografia);
- obrazowych – tomografia komputerowa mózgu, tomografia albo USG narządów jamy brzusznej, tomografia klatki piersiowej; także badanie EEG<sup>(11)</sup>.

Kluczowe jest dokładne zebranie wywiadu rodzinnego i nierzadko przebadanie pozostałych członków rodziny. Obecnie nie ustala się rozpoznania na podstawie wyników testów genetycznych. Przyczyną jest ich duża zawodność spowodowana mnogością polimorfizmów genów *TSC1/TSC2*<sup>(12)</sup>.

Leczenie chorych ze stwardnieniem guzowatym jest objawowe i polega na chirurgicznym usuwaniu guzów złośliwych i podawaniu leków przeciwpadaczkowych. Postępowanie terapeutyczne dla poszczególnych zmian narządowych wymaga indywidualnego rozpatrzenia. Zaleca się również usuwanie zmian skórnych na twarzy, które nie są obciążone ryzykiem zezłośliwienia, ale wywierają niekorzystny wpływ na psychikę. Metodą z wyboru jest laseroterapia.

Rokowanie u chorych z TSC zależy od ciężkości choroby i czasu jej rozpoznania. Zmiany narządowe zwiększają śmiertelność, jednak staranna opieka nad pacjentem i regularne badania obrazowe znacznie wydłużyły przeżycie chorych. Nierzadko pacjenci dożywają późnej starości. W przypadku omawianej pacjentki zmiany ogniskowe wątroby, chociaż podejrzane o charakter złośliwy, nie zostały zweryfikowane histopatologicznie (biopsja cienkoigłowa) z powodu wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych. W przypadku zaburzeń gene-

tycznych przebiegających pod postacią schorzeń wielokładowych niezbędne jest podejmowanie właściwych decyzji w procesie diagnostyczno-terapeutycznym.

#### PIŚMIENNICTWO:

##### BIBLIOGRAPHY:

1. Yates J.R.: Tuberous sclerosis. Eur. J. Hum. Genet. 2006; 14: 1065-1073.
2. Hyman M.H., Whittemore V.H.: National Institutes of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex. Arch. Neurol. 2000; 57: 662-665.
3. Lewis J.C., Thomas H.V., Murphy K.C., Sampson J.R.: Genotype and psychological phenotype in tuberous sclerosis. J. Med. Genet. 2004; 41: 203-207.
4. Nelson C.P., Sanda M.G.: Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J. Urol. 2002; 168: 1315-1325.
5. O'Hagan A.R., Ellsworth R., Secic M. i wsp.: Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. Clin. Pediatr. (Phila.) 1996; 35: 483-489.
6. Shepherd C.W., Houser O.W., Gomez M.R.: MR findings in tuberous sclerosis complex and correlation with seizure development and mental impairment. AJNR Am. J. Neuroradiol. 1995; 16: 149-155.
7. Smalley S.L.: Autism and tuberous sclerosis. J. Autism Dev. Disord. 1998; 28: 407-414.
8. Józwiak S., Michałowicz R., Pedich M., Rajszyś P.: Hepatic hamartoma in tuberous sclerosis. Lancet 1992; 339: 180.
9. Costello L.C., Hartman T.E., Ryu J.H.: High frequency of pulmonary lymphangiioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. Mayo Clin. Proc. 2000; 75: 591-594.
10. Gould S.R., Stewart J.B., Temple L.N.: Rectal polyposis in tuberous sclerosis. J. Ment. Defic. Res. 1990; 34: 465-473.
11. Roach E.S., DiMario F.J., Kandt R.S., Northrup H.: Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. J. Child Neurol. 1999; 14: 401-407.

## AKADEMIA CHORÓB ODKLESZCZOWYCH

28 marca 2009 r., Millennium Plaza, Warszawa

### Szanowni Państwo,

przypominając o zbliżającym się wiosennym sezonie aktywności kleszczy, zapraszamy do udziału w symposium: **AKADEMIA CHORÓB ODKLESZCZOWYCH, które odbędą się 28 marca 2009 r. w Millennium Plaza w Warszawie.** Celem Akademii jest przekazanie gruntownej wiedzy na temat chorób przenoszonych przez te powszechnie występujące, krwio pijne pajęczaki. Zobowiązujemy się przekazać Państwu wiedzę opartą na dobrze udokumentowanych badaniach naukowych, przytoczyć opinie największych autorytetów światowych, umożliwić spotkanie i dyskusję z najlepszymi polskimi specjalistami. Opowiemy o kleszczach i przenoszonych przez nie patogenach, prawdach i mitach z tym związanych oraz o realnych zagrożeniach epidemiologicznych. Wreszcie to, co najistotniejsze dla lekarzy praktyków – możliwości profilaktyki, diagnostyki i skutecznego leczenia chorób odkleszczowych występujących w Polsce. Mam ogromną nadzieję, że zechcą Państwo uczestniczyć w naszym symposium. Do zobaczenia w Warszawie.

*dr Tomasz Bykowski*

*Prezes Zarządu*

*Centrum Edukacji Medycznej CEMED*

**Zapraszamy:** lekarzy rodzinnych i POZ, lekarzy pediatrów, lekarzy medycyny pracy, lekarzy innych specjalizacji, kierowników i pracowników laboratoriów diagnostycznych, stacji epidemiologicznych oraz inne osoby zainteresowane tematem.

Koszt udziału jednej osoby (obejmuje: materiały drukowane, catering, dyplom uczestnictwa):

- 150 zł brutto (w tym 22% VAT) – dla przedstawicieli służby zdrowia, którzy prześlą swoje zgłoszenie do 7 marca 2009 r.
- 200 zł brutto (w tym 22% VAT) – dla przedstawicieli służby zdrowia, którzy prześlą swoje zgłoszenie po 7 marca 2009 r., oraz jeśli płatnikiem jest firma farmaceutyczna lub firma będąca dostawcą sprzętu medycznego.

**Uwaga:** Pięciu pierwszych Czytelników naszego pisma, którzy skontaktują się z redakcją, dzwoniąc pod numer telefonu: 0 501 235 577, otrzyma bezpłatne zaproszenia na symposium **AKADEMIA CHORÓB ODKLESZCZOWYCH!!!**

Więcej informacji o spotkaniu (w tym program i formularz zgłoszeniowy) można znaleźć na stronie:

<http://www.cemed.pl/spotkania/2009/acod/index.php>

### Biuro Organizacyjne:

Centrum Edukacji Medycznej CEMED Sp. z o.o., ul. Łucka 15, 00-842 Warszawa,  
tel.: 022 257 00 38, faks: 022 890 01 02, e-mail: [ceded@ceded.pl](mailto:ceded@ceded.pl)