

Karolina Majewska¹,
Danuta Pupek-Musialik²,
Paweł Bogdański¹

¹Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości oraz
Zaburzeń Metabolicznych,
Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

²Klinika Chorób Wewnętrznych Zaburzeń
Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego,
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Nadciśnienie tętnicze u pacjenta z chorobą Recklinghausena — opis przypadku

Arterial hypertension at a patient suffering from
Recklinghausen's disease — case study

STRESZCZENIE

Nerwiakowłókniakowatość typu 1, znana również jako choroba Recklinghausena, jest schorzeniem uwarunkowanym genetycznie dziedzicznym autosomalnie dominująco lub może być skutkiem spontanicznej mutacji. Cechuje ją duża różnorodność objawów. U części pacjentów, choroba Recklinghausena charakteryzuje się jedynie zmianami skórными, u pozostałych mogą rozwinąć się niebezpieczne dla życia nowotwory złośliwe. Częściej rozpoznaje się również zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze, zwężenie tętnicy nerkowej czy wady wrodzone serca. Uważa się, że pacjenci z neurofibromatozą typu 1 żyją krócej, w porównaniu z populacją osób zdrowych. Celem pracy jest przedstawienie przypadku klinicznego pacjenta z chorobą Recklinghausena i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 3, 138–144)

Słowa kluczowe: Choroba Recklinghausena, nadciśnienie tętnicze, zwężenie tętnicy nerkowej

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 also known as Recklinghausen's disease is a genetically determined disorder. It is inherited autosomally dominant or it can be the result of a spontaneous mutation. It is characterized by a variety of symptoms. Among part of patients, Recklinghausen's disease is characterized only by skin lesions and among the rest of them there can be developed, dangerous for life, carcinomas. The most often one recognises cardiovascular system disorder, such as, arterial hypertension, renal artery stenosis or heart inborn defects. It is said that patients suffering from Neurofibromatosis type 1 live shorter with comparison to healthy population. The main aim of the following thesis is presenting a clinical case of a patient suffering from Recklinghausen's disease and co-existing arterial hypertension.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 3, 138–144)

Key words: Von Recklinghausen's Disease, arterial hypertension, renal artery stenosis

Adres do korespondencji:

Karolina Majewska
Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości
oraz Zaburzeń Metabolicznych
UM im. K. Marcinkowskiego
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
e-mail: k.andrzejewska84@wp.pl

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 2081-2450

WSTĘP

Nerwiakowłóknikowatość typu 1, znana również jako choroba Recklinghausena, jest schorzeniem uwarunkowanym genetycznie dziedziczonym autosomalnie dominująco i występującym raz na 3000 urodzeń [1]. Choroba ta rozwija się, gdy wystąpi mutacja w obrębie genu *NF1*, który jest zlokalizowany na długim ramieniu 17 chromosomu (17q11.2) [2]. U połowy pacjentów nerwiakowłóknikowatość jest efektem samoistnej mutacji, gdyż gen *NF1* posiada niezwykle duży potencjał mutageny [3]. Objawy mogą pojawić się z różnym nasileniem. U części pacjentów choroba Recklinghausena charakteryzuje się jedynie zmianami skórnymi typu plamy *café-au-lait*, które pojawiają się już w ciągu pierwszych 12 miesięcy życia. Możliwe jest również wystąpienie przebarwień o charakterze piegów zlokalizowanych w fałdach skórnych pachwin i pach, guzków podskórnych oraz nerwiakowłókników [4]. W około 10% przypadków, zmianom skórnym mogą towarzyszyć dolegliwości ze strony układu kostno-stawowego, takie jak: osteoporoza, osteopenia, dysplazja, skrzywienie odcinka szyjnego i piersiowego kręgosłupa [5]. U pacjentów z chorobą Recklinghausena wzrasta ryzyko wystąpienia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (glejaki mózgu, glejaki nerwów wzrokowych). Opi-

sywane są problemy z koncentracją. U 10% dzieci współistnieje padaczka z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi [3], u 38% z nich ADHD (*attention deficit hyperactivity disorder*) [5]. Potwierdzono również częste występowanie: mięsaków, *pheochromocytoma*, guza Wilmsa, nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego czy rakowiaków. Dolegliwości mogą dotyczyć również narządu wzroku, do których należą: zlokalizowane na tęczęwce guzki Lischa. U pacjentów z chorobą Recklinghausena częściej rozpoznaje się zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze, zwężenie tętnicy nerkowej czy wady wrodzone serca. Dotyczą one około 2% pacjentów [5].

Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami do rozpoznania choroby Recklinghausena niezbędne jest spełnienie 2 kryteriów z 7 wymienionych w tabeli 1.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna 25-letni przyjęty do Kliniki Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych w Poznaniu z powodu podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego w warunkach ambulatoryjnych. W 14. roku życia pacjent hospitalizowany z powodu utraty przytomności z towarzyszącym skurczem tonicznym mięśni karku i drgawkami klonicznymi kończyn. Stwierdzono wówczas

►► Choroba Recklinghausena jest schorzeniem uwarunkowanym genetycznie dziedziczonym autosomalnie dominująco i występującym raz na 3000 urodzeń ◀◀

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne opracowane w 1987 roku przez *National Institutes of Health Consensus Conference Criteria* [6]

Kryterium:

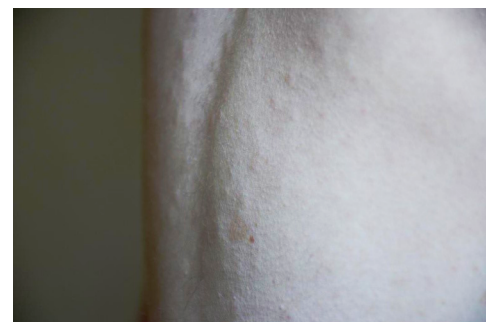
1	Plamy o zabarwieniu kawy z mlekiem: 6 lub więcej (średnicy > 5 mm u pacjentów przed okresem dojrzewania i średnicy > 15 mm po zakończonym okresie dojrzewania)
2	Nerwiakowłókniki skóry/tkanki podskórnej: 2 lub więcej bądź jeden nerwiakowłóknik spłotowaty
3	Przebarwienia o charakterze piegów zlokalizowane w okolicy pachowej i pachwinowej.
4	Glejaki nerwu wzrokowego
5	Guzki Lischa: 2 lub więcej
6	Dolegliwości ze strony układu kostno-stawowego: dysplazja zlokalizowana w kościach długich, stawy rzekome
7	Krewny I stopnia z rozpoznaną nerwiakowłóknikowatością typu 1

obecność licznych plam typu „kawa z mlekiem”, podwyższone wartości ciśnienia tętniczego oraz guzki Lischa na tęczówce. Rozpoznano chorobę Recklinghausena. Wobec zmian stwierdzonych w ultrasonografii, renografii, oraz wysokiej aktywności reninowej osocza, wysunięto podejrzenie zwężenia tętnicy nerkowej. W wykonanej angiografii stwierdzono niewielkie zwężenie lewej tętnicy nerkowej, za zwężeniem uwidoczniono tętniakowate poszerzenie o średnicy 4–5 mm, początkowego odcinka gałęzi brzusznej. Obraz ten odpowiadał zwężeniu włóknisto-mięśniowemu. W wieku 15 lat pacjent miał wykonany zabieg poszerzenia zwężenia, jednak bez pełnego efektu. Z uwagi na prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego oraz duże ryzyko utraty nerki w trakcie zabiegu zdecydowano o odroczeniu decyzji o leczeniu operacyjnym. W wieku 22 lat był hospitalizowany na oddziale neurochirurgicznym z powodu urazu głowy, którego doznał podczas napadu padaczki. Wówczas ewakuowano krwiaka nadtwardówkowego okolicy ciemieniowej prawej. Pacjent pozostaje pod stałą opieką poradni neurologicznej oraz poradni nadciśnienia tętniczego. Wywiad rodzinny obciążony: chorobę Recklinghausena stwierdzono u ojca, starszej siostry oraz młodszego brata pacjenta. U kolejnych dwojga rodzeństwa nie odnotowano do tej pory objawów chorobowych. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu: wzrost: 172 cm, waga: 60 kg, BMI (*body mass index*) 20,28 kg/m². Na skórze całego ciała stwierdzono różnej wielkości plamy typu *cafe-au-lait*, drobne zmiany barwnikowe przypominające piegi, najbardziej zaznaczone w okolicy pleców, ale również obecne na skórze twarzy, klatki piersiowej. W okolicy brzucha uwagę zwracały drobne guzki podskórne. Obserwowane zmiany przedstawiono na rycinach 1, 2.

Osłuchowo nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy, symetryczny. Bez szmerów dodatkowych. Czynność serca mia-



Rycina 1 A–C. Plamy typu *cafe-au-lait*



Rycina 2. Guzki podskórne

rowa 60/min, ciśnienie tętnicze 150/90 mm Hg. Tony serca dzwięczne, akcentowane prawidłowo, bez deficytu tętna na obwodzie. Brzuch miękki, niebolesny. Objawy otrzewnowe, objaw Chełmońskiego ujemny. Ob-

jaw Goldflama obustronnie ujemny. Kończyny dolne bez obrzęków. Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 2. Z odchyień stwierdzono: leukocyturię w badaniu ogólnym moczu (12 leukocytów w.p.w.) zwiększone stężenie mocznika w surowicy: 8,50 mmol/l (norma 2,50–6,40 mmol/l) kreatyniny w moczu: 13299,220 umol/l (norma 2662,000–11000,00 umol/l) pojedyncze bakterie w kontrolnym badaniu

ogólnym moczu. Stężenie kreatyniny w surowicy krwi w normie, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (UACR, *urine albumin-to-creatinine ratio*) prawidłowy.

W trakcie hospitalizacji wykonano RTG klatki piersiowej, gdzie uwidoczniono sylwetkę serca i aortę w normie, prawidłową przeponę, wolne kąty przeponowo-żebrowe. Nie stwierdzono zmian ogniskowych w polach płucnych. Cienie wnęk płucnych

Tabela 2A. Wyniki badań laboratoryjnych

	Wyniki	Normy
Morfologia krwi obwodowej		
WBC	8,16 10 e9/l	4,00–10,00
RBC	4,85 10 e9/l	4,50–5,50
HGB	9,40 mmol/l	8,00–11,00
HCT	0,44 l/l	82–97
MCV	91 fL	1,64–2,08
MCH	1,94 fmol	20,00–22,00
MCHC	21,21 mmol/l	11,00–15,00
RDW	13,30 %	11,00–15,00
PLT	144,00 10e9/l	130,00–390,00
MPV	6,70 fL	7,00–11,00
OB	5mm	1-10 mm/h (M)
Aminotransferaza alaninowa		
	15 j./l	< 45 j./l
Aminotransferaza asparaginowa		
	11 j./l	< 35 j./l
Bilirubina całkowita		
	6,10 umol/l	0,00–17,00 umol/l
Gammaglutamylotransferaza		
	15 j./l	< 55 j./l
Kreatynina w surowicy		
	70,4 umol/l	53,0–115,0 umol/l
Mocznik w surowicy		
	8,50 mmol/l	2,50–6,40 mmol/l
Kwas moczowy w surowicy		
	345 umol/l	155–428 umol/l
Potas w surowicy		
	4,1 mmol/l	3,5–5,1 mmol/l
Sód w surowicy		
	143 mmol/l	135,0–145,0 mmol/l
hs CRP		
	0,70 mg/l	0,00–5,00 mg/l
Cholesterol całkowity		
	4,26 mmol/l	3,60–5,20 mmol/l
Cholesterol frakcji HDL		
	1,35 mmol/l	> 1,00 mmol/l
Cholesterol frakcji LDL		
	2,57 mmol/l	< 3,60 mmol/l
Triglicerydy		
	0,64 mmol/l	0,30–1,70 mmol/l
Glukoza w surowicy		
	4,78 mmol/l	3,90–5,60 mmol/l
Tyreotropina		
	2,06 uIU/ml	0,55–4,78 uIU/ml
Białko w DZM		
	Ujemny g/24 h	
UACR		
	0,94 mg/g	
Kreatynina w moczu		
	13299,220 umol/l	2662,000–11000,00 umol/l
Mikroalbumina		
	14,1 mg/l	1,3–24,9 mg/l

CRP (C-reactive protein) — białko C-reaktywne; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteina o wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteina o niskiej gęstości; DZM — dobowy zbiórka moczu; UACR (*urine albumin-to-creatinine ratio*) — stosunek albuminy do kreatyniny w moczu

Tabela 2B. Wyniki badań laboratoryjnych

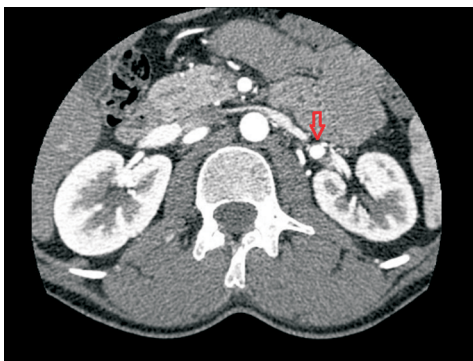
Badanie ogólne moczu	Przy przyjęciu	Badanie kontrolne	Normy
Barwa	Żółty	Żółty	Żółta
Przejrzystość	Przejrzysty	Przejrzysty	Przejrzysty
Ciężar właściwy	1,020	1,020	1,015–1,025
Białko	Ujemny	Ujemny	
Glukoza	Ujemny	Ujemny	
Urobilinogen	0,20 mg/dl	0,20 mg/ml	0,10–1,00
Ciała ketonowe	Ujemny	Ujemny	
Azatyiny	Ujemny	Ujemny	
Leukocyty	Śladowo	Ujemny	
Odczyn pH	6,500	6,000	5,500–6,600
Bilirubina	Ujemny	Ujemny	
Nabłonki płaskie	Pojedyncze	Pojedyncze	
Nabłonki okrągłe	1 w.p.w		
Leukocyty	12 w.p.w	2 w.p.w	0–5
Erytrocyty świeże	1 w.p.w	2 w.p.w	0–5
Śluz	Liczne pasma śluzu w.p.w	Dość liczne pasma śluzu w.p.w	
Bakterie		Pojedyncze	Nieobecne
Wąteczki szkliste		1 w.p.w	

oraz śródpierście górne nieposzerzone. W badaniu USG jamy brzusznej: wątroba prawidłowej wielkości, jednorodna, normoechogeniczna, pęcherzyk żółciowy cienkościenny, bez złogów, drogi żółciowe nieposzerzone, śledziona niepowiększona, jednorodna, trzustka jednorodna, o prawidłowej wielkości, nerki bez cech zastojów i cech złogów powyżej 3–4 mm, prawidłowo położone, nerka prawa o długości 12 cm, nerka lewa 10 cm, aorta brzuszna bez tętniaka. Wykonano 24-godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego. Uzyskano średnie wartości ciśnienia skurczowego 151 mm Hg, rozkurczowego 88 mm Hg. Maksymalne ciśnienie skurczowe wynosiło 212 mm Hg, minimalne 96 mm Hg. Ciśnienie rozkurczowe osiągnęło maksymalną wartość 146 mm Hg, minimalną 45 mm Hg. W badaniu echokardiograficznym serca uwidoczniło niedomykalność zastawki mitralnej (IM ślad/I st.) oraz trójdzielnej (IT ślad/I st.). Wielkość jam i grubość ścian

serca prawidłowa. Chorego konsultowano okulistycznie, stwierdzono zmiany czynnościowe naczyń charakterystyczne dla I okresu nadciśnienia tętniczego. Poszerzono diagnostykę obrazową o badanie angiograficzne tętnic nerkowych (ryc. 3). Podczas badania nie wykazano istotnych zwężeń tętnic nerkowych. Lewą nerkę zaopatrują dwie tętnice. Długość nerki prawej: 12,2 cm, nerki lewej 9,8 cm. Około 2,5 cm od aorty uwidoczniło tętniaka (8,6 mm) lewej tętnicy nerkowej (ryc. 4). Pacjent przy przyjęciu stosował następujące leczenie: ramipryl 5 mg 1/dobę; bisoprolol 5 mg 1/dobę; amlodypina 5 mg 1/dobę oraz walproinian sodu z kwasem walproinowym 1000 mg 2/dobę. Zmodyfikowano leczenie hipotensyjne. Dołączono indapamid 1,5 mg 1/dobę, zwiększono dawkę amlodypiny do 10 mg 1/dobę oraz ramiprylu do 10 mg 1/dobę. W kontrolnych pomiarach ciśnienie tętnicze wynosiło: 145/85 mm Hg; 145/97 mm Hg; 142/95 mm Hg, 140/70 mm Hg. Chorego



Rycina 3. Angio-KT tętnic nerkowych



Rycina 4. Tętniak lewej tętnicy nerkowej

skierowano pod dalszą opiekę poradni chirurgii naczyń oraz poradni nadciśnienia tętniczego.

DYSKUSJA

Nerwiakowłókniakowatość typu 1 to genetycznie uwarunkowana choroba skórno-nerwowa. U połowy pacjentów jest efektem dziedziczenia autosomalnie dominującego, a u pozostałych skutkiem spontanicznej mutacji. Cechuje ją duża różnorodność objawów. Od będących jedynie defektem kosmetycznym zmian skórnych do niebezpiecznych dla życia nowotworów złośliwych. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że pacjenci z neurofibromatozą typu 1 żyją około 15 lat krócej, w porównaniu z osobami zdrowymi [3]. Inaktywacja genu *NF1*, którego produktem jest neurofibromina, prowadzi do nadmiernego rozrostu komórek śródbłonna i mięśni gładkich. W wyniku tego procesu dochodzi do zgrubienia

błony wewnętrznej, zniszczenia struktury tkanki łącznej sprężystej i w konsekwencji do uszkodzenia naczyń [2]. U pacjentów z chorobą Recklinghausena obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju tętniaków, zwężenia naczyń oraz powstania różnego typu malformacji tętniczo-żylnych [2]. Zmiany patologiczne w naczyniach krwionośnych, powstające w przebiegu choroby Recklinghausena są jedną z wiodących przyczyn zgonów w tej grupie pacjentów [7]. Nadciśnienie tętnicze dotyka 16% pacjentów cierpiących na nerwiakowłókniakowatość typu 1 [7]. W różnicowaniu przyczyn wtórnych należy uwzględnić choroby naczyń nerkowych, zespół aorty brzusznej (MAS, *middle aortic syndrome*), *pheochromocytoma*. Uważa się, że najbardziej optymalnym leczeniem u dzieci i młodych dorosłych jest kontrola prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego za pomocą środków farmaceutycznych. W przypadku złej kontroli ciśnienia, a zwłaszcza w sytuacji, w której rozwinie się nadciśnienie naczyniowonerkowe leczenie opiera się na farmakoterapii, przeszłokrojnej angioplastyce tętnic nerkowych (PTR, *percutaneous transluminal renal angioplasty*), chirurgicznej rewaskularyzacji nerki lub w przypadku tętniaków embolizacji przeszłokrojnej [7, 8]. Celem leczenia zabiegowego jest przywrócenie prawidłowej perfuzji nerki, zmniejszenia wydzielania reniny i dążenie do poprawy wartości ciśnienia tętniczego. Pacjenci z chorobą Recklinghausena wymagają wielospecjalistycznej opieki, a także wsparcia psychologicznego. Należy prowadzić regularną kontrolę, aby możliwie jak najszybciej wdrożyć leczenie objawowe i poprawić jakość życia dotkniętych nią pacjentów.

PIŚMIENNICTWO:

1. Ghalayani P., Saberi Z., Serdari F. Neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease): A family case report and literature review. *Dent. Ren. J.* 2012; 9: 483–488.
2. Mavani G., Kesar V., Devita M.V. i wsp. Neurofibromatosis type 1-associated hypertension secondary to coarctation of the thoracic aorta. *Clin. Kidney J.* 2014; 7: 394–395.

►► U pacjentów z chorobą Recklinghausena obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju tętniaków, zwężenia naczyń oraz powstania różnego typu malformacji tętniczo-żylnych ◀◀

3. Salamacha M., Kośeła H., Falkowski S. i wsp. Zespół von Recklinghausena (Neurofibromatoza typu 1)-najczęstszy uwarunkowany genetycznie zespół prowadzący do powstawania mięsaków tkanek miękkich. *Nowotwory J. Oncol.* 2011; 61: 43–51.
4. Plaza-Wieczorkiewicz A., Borzęcka H., Siokora P. i wsp. Urologiczne i nefrologiczne aspekty nerwiakowłóknakowości typu 1- opis przypadku i przegląd literatury. *Med. Og. Nauk Zdr.* 2013; 19: 64–67.
5. Bikowska-Opalach B., Jackowska T. Nerwiakowłóknakowość typu 1 — opis obrazu klinicznego oraz molekularnych podstaw rozwoju choroby. *Dev. Period Med.* 2013; 17: 334–340.
6. Arun K.P., Thomas Joseph P., Jaishankar H.P. i wsp. Von Recklinghausens Disease: A Series of Four Cases with Variable Expression. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 2015; 14: 161–167.
7. Duan L., Feng K., Tong A. i wsp. Renal artery stenosis due to neurofibromatosis type 1: case report and literature review. *Eur. J. Med. Res.* 2014; 19: 17.
8. Triantafyllidi H., Papadakis J., Bruntzos E. i wsp. Neurofibromatosis Type 1 and Renal Artery Aneurysms: An Uncommon Entity of Severe Hypertension. *Hellenic J. Cardiol.* 2012; 53: 80–86.