

Katarzyna Grabańska-Martyńska¹,
Karolina Hoffmann²,
Dorota Buda², Edyta Moskalik-
Koberling³, Mariusz Walczak³

¹Klinika Chorób Wewnętrznych Katedry
Chorób Wewnętrznych Zaburzeń
Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

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

³Oddział Wewnętrzny, Samodzielny
Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
im. dr. Kazimierza Hologii
Nowy Tomyśl

Stwardnienie guzowate — opis przypadku

Tuberous sclerosis complex — case study

STRESZCZENIE

Stwardnienie guzowate (choroba Bourneville'a-Pringle'a, *tuberous sclerosis complex* [TSC]) jest chorobą należącą do grupy fakomatoz (chorób nerwowo-skrónych). Charakteryzuje się występowaniem licznych, łagodnych guzów o charakterze *hamartoma* (skóra, mózg, serce, płuca, nerki, wątroba), a także sporadycznie nowotworów złośliwych. Dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący lub może być skutkiem mutacji *de novo*. Stwardnienie guzowate może być spowodowane mutacją w jednym z dwóch genów — TSC1 i TSC2. Gen *TSC1* jest umiejscowiony na długim ramieniu chromosomu 9 (9q34), odpowiada za kodowanie hamartyny, białka o ciężarze cząsteczkowym 130 kDa. Gen *TSC2* znajduje się na długim ramieniu chromosomu 16 (16p13.3) i odpowiada za wytwarzanie tuberyny, białka o ciężarze cząsteczkowym 180 kDa. Celem pracy jest przedstawienie przypadku klinicznego pacjenta ze stwardnieniem guzowatym. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2018, tom 9, nr 4, 160–167)

Słowa kluczowe: stwardnienie guzowate, fakomatoza, opis przypadku

ABSTRACT

Tuberous sclerosis complex (TSC, also known as Bourneville-Pringle syndrome) is a phakomatosis, which is characterized by lesions affecting the skin, the central nervous system, eyes and internal organs. It is inherited autosomally dominant or it can be the result of a *de novo* mutation. TSC is caused by mutations of the *TSC1* gene (on chromosome 9q34), which encodes hamartin, or *TSC2* gene (on chromosome 16p13.3), which encodes tuberin. The main aim of the following thesis is presenting a clinical case of a patient suffering from tuberous sclerosis complex. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2018, tom 9, nr 4, 160–167)

Key words: tuberous sclerosis complex, phakomatosis, case report

Adres do korespondencji:

Karolina Hoffmann
Klinika Chorób Wewnętrznych
Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego
ul. Szamarzewskiego 82/84
60-569 Poznań
e-mail: karhof@tlen.pl

Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2081-2450

Stwardnienie guzowate (choroba Bourneville'a-Pringle'a, *tuberous sclerosis complex* [TSC]) jest chorobą należącą do grupy fakomatoz (chorób nerwowo-skrónych). Występuje z częstością około 1:6000–1:10000 [1, 2]. Dziedziczy się w spo-

sób autosomalny dominujący ze zmienną ekspresją, co oznacza, że możliwość przekazania choroby na potomstwo przez osobę chorą wynosi 50%. Około 60–70% przypadków jest spowodowane przez mutacje *de novo*, czyli dziecko jest pierwszym chorym

w rodzinie. Około 30% stanowią przypadki rodzinne.

Choroba charakteryzuje się występowaniem licznych, łagodnych guzów o charakterze *hamartoma* (skóra, mózg, serce, płuca, nerki, wątroba), a także sporadycznie nowotworów złośliwych [3].

Stwardnienie guzowate może być spowodowane mutacją w jednym z dwóch genów — *TSC1* i *TSC2*. Gen *TSC1* jest umiejscowiony na długim ramieniu chromosomu 9 (9q34), odpowiada za kodowanie hamartyny, białka o ciężarze cząsteczkowym 130kDa [4, 5]. Gen *TSC2* znajduje się na długim ramieniu chromosomu 16 (16p13.3) i odpowiada za wytwarzanie tuberyny, białka o ciężarze cząsteczkowym 180 kDa [5, 6]. Obecnie oba geny zalicza się do genów supresorowych nowotworów. Osoby z mutacją *TSC2* charakteryzują się cięższym przebiegiem choroby: wcześniejszym ujawnianiem oraz większym stopniem zaawansowania zmian [7]. Rokowanie jest poważne, około 25% osób umiera przed ukończeniem 10. roku życia, z kolei 75% umiera przed 25. rokiem życia [8].

Stwardnienie guzowate może przebiegać pod postacią lekką, skąpoobjawową bądź ciężką. Jeszcze kilkanaście lat temu chorobę Bourneville'a-Pringle'a rozpoznawano na podstawie triady Vogta, w skład której wchodzi: upośledzenie umysłowe, padaczka oraz zmiany na twarzy określane jako znamię Pringle'a. Wyniki licznych badań pokazują jednak, że te objawy występują tylko u 29% chorych, podczas gdy u 6% nie wykrywa się żadnego z nich [9, 10]. W 1998 roku opracowano kryteria diagnostyczne rozpoznania stwardnienia guzowatego według Roach [10], obejmujące około 20 różnych objawów. Obowiązujące obecnie zasady rozpoznawania stwardnienia guzowatego zawierają jako osobne kryterium, wystarczające do postawienia rozpoznania, występowanie mutacji w genach *TSC1* lub *TSC2* [11] (tab. 1).

OBJAWY NEUROLOGICZNE

Występują u około 85% chorych, najczęściej pod postacią padaczki (60–90% pacjentów), upośledzenia umysłowego (50% pacjentów) czy też zaburzeń zachowania.

►► Choroba charakteryzuje się występowaniem licznych, łagodnych guzów o charakterze *hamartoma* (skóra, mózg, serce, płuca, nerki, wątroba), a także sporadycznie nowotworów złośliwych ◀◀

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne stwardnienia guzowatego 2012 [11]
Table 1. Diagnostic criteria for tuberous sclerosis complex 2012 [11]

Kryteria genetyczne

Obecność patogenicznej mutacji w genach *TSC1* lub *TSC2*

Kryteria kliniczne

Kryteria duże

1. *Angiofibroma* (≥ 3) lub płaskie włókniaki okolicy czoła
2. Plamy bezbarwne (≥ 3 ; ≥ 5 mm średnicy)
3. Skóra szagrynowa
4. Mnogie *hamartoma* siatkówki
5. Guzki korowe mózgu
6. Guzki okołokomorowe, podwysięciółkowe mózgu (SENs)
7. Gwiaździały podwysięciółkowy olbrzymiokomórkowy (SEGA, *astrocytoma gigantum*)
8. *Rhabdomyoma* serca
9. Lymphangioliomyomatoza płuc
10. *Angiolipoma* nerek

Kryteria małe

1. Zmiany skórne typu *confetti*
2. Mnogie ubytki szkliwa (> 3)
3. Włókniaki jamy ustnej (≥ 2)
4. Zmiany achromatyczne w siatkówce
5. Mnogie torbiele nerek
6. *Hamartoma* w lokalizacji pozanerkowej

Rozpoznanie pewne — dwa duże lub jedno duże i dwa małe kryteria diagnostyczne

Rozpoznanie prawdopodobne — jedno duże lub co najmniej 2 małe kryteria diagnostyczne

▶▶ W badaniach obrazowych TK, MR, można zaobserwować: guzki korowe SENS, SEGA czy nieprawidłowości istoty białej ◀◀

▶▶ Najczęstszymi zmianami są znamiona bezbarwne, zazwyczaj na kończynach oraz tułowiu ◀◀

▶▶ *Rhabdomyoma* serca jest najwcześniej wykrywaną zmianą w stwardnieniu guzowatym ◀◀

W badaniach obrazowych — tomografia komputerowa (TK) czy rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*) można zaobserwować: guzki korowe, podwyściółkowe guzki okołokomorowe (SENS), podwyściółkowe gwiazdki olbrzymiokomórkowe (SEGA, *subependymal giant cell astrocytoma*) czy nieprawidłowości istoty białej [12].

Guzki korowe nie przekształcają się w nowotwory złośliwe; jednak ich umiejscowienie i dynamika wzrostu mogą prowadzić do wystąpienia objawów neurologicznych [13]. Pojawienie się guzków w okolicy ciemniowo-potylicznej prowadzi do wystąpienia cięższych postaci upośledzenia umysłowego czy częstszych napadów padaczkowych.

Podwyściółkowe guzki okołokomorowe powstają w życiu płodowym. Charakteryzują się dużą dynamiką rozwojową, mogą przekształcać się w łagodne guzy typu SEGA. Umiejscawiają się najczęściej w okolicy otworu Monroe'go, co prowadzi do zaburzeń w przepływie płynu mózgowo-rdzeniowego, wodogłowia i wzrostu ciśnienia śródmożgowego.

Napady padaczkowe rozpoczynają się zazwyczaj w wieku kilku miesięcy i występują pod postacią napadów częściowo złożonych, uogólnionych toniczno-klonicznych, mioklonicznych i zgięciowych. Napady często są liczne i odporne na leczenie.

Upośledzenie umysłowe waha się od lekkiego do ciężkiego. Do rozwoju ciężkich postaci upośledzenia umysłowego predysponuje wczesne wystąpienie lekoopornej padaczki, mutacja *TSC2* oraz większa liczba i lokalizacja guzków korowych [14]. Dzieci z normą intelektualną stanowią grupę ryzyka problemów z zachowaniem, nauką czy wystąpieniem deficytów neuropsychologicznych.

Rozpoznaje się również ograniczone zaburzenia osobowości, schizofrenię, autyzm, trudności szkolne czy życiowe.

OBJAWY SKÓRNE

Objawy skórne pojawiają się u 96% chorych [10]. Najczęstszymi zmianami są znamiona bezbarwne, zazwyczaj na kończynach oraz na tułowiu. Mogą one występować fizjologicznie u 0,4–0,8% noworodków [15]. Dzięki lampie Wooda można lepiej uwidocznić znamiona. W znamionach tych występuje mniejsza zawartość melaniny przy prawidłowej zawartości melanocytów [16]. U pacjentów ze stwardnieniem guzowatym mogą również wystąpić znamiona bezbarwne typu „confetti”, występują najczęściej na wyprostnych powierzchniach przedramion i podudzi pod postacią drobnych plamek wielkości 2–3 mm.

Angiofibroma twarzy ujawniają się około 2. roku życia i stają się widoczne wraz z wiekiem, co może z czasem być przyczyną niskiej samooceny [16]. Czerwone lub różowe guzki są zlokalizowane symetrycznie na nosie i przyśrodkowej części policzków. Płaskie włókniaki okolicy czołowej występują w starszych grupach wiekowych, u około 18,9–36%.

Guzki Koenena, czyli włókniaki okołopaznokciowe pojawiają się w starszym wieku, stwierdza się je u 88% chorych powyżej 30. roku życia — częściej na palcach stóp niż rąk.

Skóra szagrynowa (*Shagreen patches*), czyli bliznowato zmieniona, jest jednym z najbardziej charakterystycznych objawów, najczęściej umiejscowionym w okolicy łędźwiowej. Liczba i wielkość tych zmian skórnych rosną wraz z wiekiem.

Objawy kardiologiczne

Rhabdomyomaserca jest najwcześniej wykrywaną zmianą w stwardnieniu guzowatym [17]. Można je zdiagnozować już w życiu płodowym (22. tydzień). Najczęściej są bezobjawowe, jednak w niektórych przypadkach prowadzą do zaburzeń rytmu serca, obrzęku płodu czy obumarcia płodu. U części płodów, w których stwierdza się guzy serca,

wykonuje się prenatalnie MR mózgu [18]. Po postawieniu diagnozy stwardnienia guzowatego, kobietę w ciąży można skierować do ośrodka referencyjnego w celu odbycia porodu. Aż u 80–91% dzieci poniżej 2. roku życia stwierdza się *rhabdomyoma* [16]. Opisywane w tej chorobie guzy serca wykazują tendencję do zmniejszenia się wraz z wiekiem. Zaobserwowano wzrost guzów u dziewczynek w okresie dojrzewania, co może świadczyć o wpływie estrogenów na zwiększenie masy guzów [19].

U 9–12,5% pacjentów stwierdza się zaburzenia rytmu i przewodzenia, najczęściej pod postacią zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a. Powikłania kardiologiczne są najczęstszą przyczyną zgonów w pierwszych latach życia u osób z chorobą Bourneville'a-Pringle'a.

OBJAWY NERKOWE

Angiomyolipoma (AML) oraz torbiele to najczęstsze zmiany w nerkach — występują z częstością 70–90% [20]. Powikłania ze strony układu moczowego są rzadkie — najczęściej bóle brzucha, krwinkomocz oraz krwiomocz. Najczęstszym powikłaniem nerkowym jest krwawienie z guza, zwłaszcza gdy jego wielkość przekracza 4 cm. Torbiele nerek pojawiają się wcześniej niż AML. U 2–3% pacjentów stwierdza się współistnienie wielotorbielowatości nerek (mutacja genu *PKD1*). Nasilone zmiany mogą prowadzić do zniszczenia mięszu nerek i rozwoju ich niewydolności. Rak jasnokomórkowy nerki występuje z częstością 2,5–4% przypadków [19]. Powikłania nerkowe są najczęstszą przyczyną zgonów wśród pacjentów powyżej 30. roku życia.

OBJAWY OKULISTYCZNE

Za pomocą angiografii fluoresceinowej stwierdza się najczęściej gwiazdki siatkówki [21]. W ciężkich przypadkach, kiedy ma miejsce zniszczenie plamki żółtej czy też krwawienie do ciała szklanego, docho-

dzi do pogorszenia ostrości widzenia lub ślepoty.

OBJAWY PŁUCNE

Lymphangioliomyomatoza (LAM) występuje najczęściej u kobiet. Dochodzi do powstania torbieli w tkance płucnej, co prowadzi do wystąpienia samoistnej odmy opłucnowej, duszności, krwioplucia czy bólu w klatce piersiowej [22]. Zaobserwowano, że kobiety z LAM częściej pobierały środki antykoncepcyjne, co sugeruje wpływ hormonów żeńskich na powyższe zmiany [23]. W stwardnieniu guzowatym opisuje się również występowanie wieloogniskowego przerostu mikroguzkowego pneumocytów (MPH, *multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia*).

Oba opisywane wyżej zjawiska (AML i LAM) są zaliczane do grupy chorób nowotworowych wywodzących się z okołonaczyniowych komórek nabłonkowych (*PEC, perivascular epithelioid cells*) [24].

OPIS PRZYPADKU

Trzydziestoczteroletni mężczyzna został przyjęty do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego w Poznaniu w celu diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych oraz diagnostyki przyczyn podwyższonej aktywności transaminaz wątrobowych.

W dzieciństwie nie stwierdzano istotnych problemów zdrowotnych. Pacjent był hospitalizowany w 2003 roku (w wieku 24 lat) w Instytucie Kardiologii w Poznaniu z powodu zapalenia mięśnia sercowego. W wykonanym kilkakrotnie ECHO serca na początku hospitalizacji oceniono wymiary jam i ścian serca: PK — 24 mm, LK — 45 mm, LP — 37 mm, PMK — 12 mm, tylna ściana LK — 12 mm, Ao — 32 mm; zastawki morfologicznie i czynnościowo w normie; hipokineza ściany dolnej; EF — 60%, bez płynu w worku osierdziowym. W badaniu koronarograficznym opisano tętnice

►► *Angiomyolipoma* oraz torbiele to najczęstsze zmiany w nerkach — występują z częstością 70–90% ◀◀

wieńcowe angiograficznie bez zmian. Kolejne badania ECHO serca wskazywały na poprawę — obraz w granicach normy. W wykonanym wówczas USG jamy brzusznej — w prawym płacie wątroby uwidoczono kilka rozszianych (zlokalizowanych głównie podprzeponowo) okrągłych, hiperechogennych stref (największa o średnicy około 15 mm) — najprawdopodobniej odpowiadających naczyniakom. Pęcherzyk żółciowy ultrasonograficznie był niepowiększony, o prawidłowej ścianie, nie zawierał złożeń kamiczych, w jego świetle było widocznych kilka (położonych przyściennie) hiperechogennych struktur (największa o wymiarze 3–4 mm) — najprawdopodobniej odpowiadających polipom. W badaniu USG opisano nerki prawidłowej wielkości (obie o długości około 11,5 cm), bez cech zastoju i ech złożeń powyżej 3–4 mm, w części środkowej prawej nerki była widoczna okrągła, hipoechogenna strefa o średnicy około 15 mm — najprawdopodobniej odpowiadająca torbieli miąższu, w części dolnej śledziony (przywnękowo) stwierdzono owalną, hipoechogenną zmianę ogniskową o wymiarze maksymalnym około 35 mm. W wieku 34 lat pacjent zgłosił się na szpitalny oddział ratunkowy z powodu trwającego od trzech tygodni bólu głowy, z jednorazowym incydem wymiotów. W wykonanej tomografii komputerowej (KT) głowy wykonanej przy przyjęciu opisano: „W komorze bocznej prawej w obrębie rogu czołowego hiperdensyjny guzek o średnicy 13 mm ulegający umiarkowanemu, niejednorodnemu wzmocnieniu kontrastowemu z licznymi drobnymi zwapnieniami. Podobny guzek w komorze bocznej lewej w rogu czołowym i części środkowej o średnicy 15 mm całkowicie zwapniały guzek o wymiarach 9 mm w rogu potylicznym komory bocznej prawej. Guzki mogą odpowiadać wyściółczakom (ewentualnie brodawczakom — mniej prawdopodobne — brak wodogłowia)”. Podczas diagnostyki na szpital-

nym oddziale ratunkowym w podstawowych badaniach laboratoryjnych nie wykazano istotnych odchyleń. Pacjenta przekazano na oddział neurologii (hospitalizacja na przełomie października i listopada 2013 roku). W ramach dalszej diagnostyki wykonano u pacjenta następujące badania:

1. USG jamy brzusznej: „[...] wątroba umiarkowanie powiększona, liczne hiperechogenne ogniska o średnicy o maksymalnej średnicy 13 mm, pęcherzyk żółciowy z drobnymi przyściennymi polipami. Śledzioną powiększoną o wymiarach 100 × 90 mm, z hipoechogennym, litym guzem o średnicy 70 mm. Nerki prawidłowej wielkości, o zatarzonych cechach zróżnicowania korowo-podkorowego, z licznymi torbielami o średnicy do 20 mm, w lewej dolnej części echa centralnego guzek typu *Angiomyolipoma* 13 mm”.
2. USG Doppler tętnic szyjnych i kręgowych: bez istotnych odchyleń.
3. MR głowy: „W obrębie obu rogów czołowych komór bocznych, podwyściółkowo — do przodu od otworów Monroe’go widoczne są policykliczne zmiany o niejednorodnym sygnale w obrazach T2-zależnych, które ulegają istotnemu wzmocnieniu kontrastowemu. Wymiary zmian: 17 × 9 mm po stronie prawej oraz 15 × 13 mm po stronie lewej — cech obturacji otworów Monroe’go nie wykazano. Obraz zmian przemawia za gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym do różnicowania z podwyściółkowym *hamartoma*. Dwa guzki o podobnym charakterze widoczne są w trzonie prawej komory bocznej — 6 mm oraz w rogu potylicznym prawej komory bocznej 9 × 6 mm. Ponadto nadnamiotowo w korze mózgowej widocznych jest około 10 obszarów podwyższonego sygnału w obrazach T2 i FLAIR, które nie ulegają wzmocnieniu kontrastowemu — obraz MR może od-

powiadać ogniskowej dysplazji korowej lub ogniskom niedokrwiennym (np. po przebiegu angiopatii). W przystrzałkowych partiach płata ciemieniowego lewego widoczna jamka opustoszeniowa o średnicy 7 mm otoczona strefą gliozy. Całość obszaru budzi podejrzenie fakomatozy (stwardnienia guzowatego) — wskazane MR za 3–6 miesięcy”.

4. ECHO serca: „PK — 30 mm, LK — 46 mm, LP — 37 mm, PMK — 8 mm, tylna ściana — 10 mm, Ao pierścień — 21 mm, opuszka — 35 mm, część wstępująca — 30 mm. W PK widoczna dodatkowa struktura o wzmożonej echogeniczności o wymiarach 19 × 15 mm, struktura w PK nieprawidłowa — najprawdopodobniej skrzeplina”.

Następnie pacjenta przekazano na oddział wewnętrzny w celu dalszej diagnostyki zmiany w prawej komorze serca. W chwili przyjęcia stan ogólny oceniono jako dobry, osłuchowo nad polami płucnymi stwierdzono szmer pęcherzykowy prawidłowy, rytm serca miarowy, 90/min, brzuch miękki, niebolesny, kończyny dolne bez obrzęków.

W badaniach laboratoryjnych zwracała uwagę podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (tab. 2).

Oznaczono HBS-Ag i anty-HCV: ujemne.

W ramach diagnostyki wykonano u chorego:

1. MR serca: „PK — 28mm, PMK — 9 mm, LK — 55mm, tylna ściana — 9 mm, LP — 40 mm, , Ao pierścień — 23 mm, opuszka — 34 mm, część wstępująca — 28 mm, LP — 28 cm², PP — 26cm², EF — 60% (N: 56–78), EDV — 201 ml

(N: 77–195), ESV — 80 ml (N: 19–72). Kurczliwość ścian LK: prawidłowa. Ocena perfuzji metodą First Pass: nie stwierdzono zaburzeń perfuzji w obszarze mięśnia sercowego. Ocena żywotności metodą Late Enhancement: nie stwierdzono późnego wzmocnienia pokontrastowego. Inne: skrzeplin w jamach serca nie uwidoczniiono; w sekwencji STIR (*short TI inversion recovery*) — obrzęku mięśnia sercowego nie uwidoczniiono; wydatna beleczka mięśniowa w prawej komorze. Wnioski: patologicznych struktur w jamach serca nie uwidoczniiono, mięsień sercowy żywotny, prawidłowa funkcja skurczowa lewej i prawej komory”.

2. TK jamy brzusznej: „Wątroba umiarkowanie powiększona w zakresie płata prawego, o prawidłowym współczynniku pochłaniania. W całym miąższu rozsiane dość liczne hipodensyjne ogniska o ujemnym współczynniku pochłaniania o charakterze *lipoma* i *angiomyolipoma*, największy w segmencie 8 o wymiarze 14 mm. Pęcherzyk żółciowy prawidłowy. Drogi żółciowe nieposzerzone. Trzustka niepowiększona, w okolicy wyrostka haczykowatego obrączkowate, obwodowo uwapnione ognisko o średnicy 8 mm, poza tym trzustka jednorodna, przewód Wirsunga nieposzerzony. Śledziona umiarkowanie powiększona długości 130 mm, w pogrubiałej części przednio-dolnej niejednorodny lity guz o wymiarach 78 × 87 mm na skanach opóźnionych

Tabela 2. Wyniki badań laboratoryjnych
Tabel 2. The laboratory findings

Data badania	ALAT [U/L]	ASPAT [U/L]
7.11.2013	211	81
17.11.2013	575	147
19.11.2013	451	107

Tabela 3. Wyniki badań laboratoryjnych po przyjęciu do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego
Table 3. The laboratory findings after admission to the Department of Internal Diseases, Metabolic Disorders and Arterial Hypertension

Badanie	Norma	13.01.2014	20.01.2014
ALAT [U/L]	< 45	27	33
ASPAT [U/L]	< 35	17	15
GGTP [U/L]	<55	73	64
Cholesterol całkowity [mmol/L]	3,6–5,2	8,54	
Cholesterol frakcji LDL [mmol/L]	< 3,6	6,64	
Cholesterol frakcji HDL [mmol/L]	> 1,0	1,04	
Triglicerydy [mmol/L]	0–1,7	1,76	
Kinaza kreatyninowa [U/L]	26–308		59

ALAT — aminotransferaza alaninowa; ASPAT — aminotransferaza asparaginianowa; GGTP — gamma-glutamylotranspeptydaza; LDL — lipoproteina niskiej gęstości; HDL — lipoproteina wysokiej gęstości

zlewa się z pozostałym mięszem śledziony, najprawdopodobniej guz typu *hamartoma*. Obie nerki prawidłowej wielkości bez cech zastoju moczu i uwapnionych złogów. W obu nerkach liczne drobne torbiele i ogniska typu *angiomyolipoma* i *hamartoma*. Największy *angiomyolipoma* w dolnym biegunie nerki prawej o wymiarach 30 mm. W nerce lewej w dolnym biegunie dość jednorodnie wzmacniający się guzek o wymiarach 25 mm prawdopodobnie również *angiomyolipoma* z mniejszą zawartością tkanki tłuszczowej. Opisywane guzki w wątrobie, nerce i śledzionie są typowe dla stwardnienia guzowatego”.

Chorego skierowano do poradni genetycznej, w której w grudniu 2013 roku postawiono rozpoznanie choroby Bourneville’a-Pringle’a.

Przy przyjęciu do Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego stwierdzono: stan ogólny dobry, rytm serca miarowy, tony akcentowane prawidłowo, HR — 72/min, BP — 150/100 mm Hg, nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy, brzuch miękki, niebolesny, perystaltyka żywa, objawy otrzewnowe ujemne, na skórze twarzy widoczne zmiany skórne o typie guzków Pringle’a, na czole widoczny włók-

niak płaski, na tułowiu widocznych kilka odbarwionych plam, dostrzegalne ubytki szkliwa zębowego.

W wynikach laboratoryjnych stwierdzono hiperlipidemię mieszaną oraz podwyższoną aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP). Wyniki przedstawiono w tabeli 3. Z uwagi na podwyższone parametry gospodarki lipidowej włączono u chorego leczenie atorwastatyną 40 mg 1 × 1 tabl. wieczorem. Dodatkowo u chorego zmodyfikowano leczenie hipotensyjne, dołączając telmisartan 40 mg 1 × 1 tabl. rano (pacjent wcześniej pobierał tylko bisoprolol 2,5 mg 1 × 1 tabl. rano). Chorego wyedukowano w zakresie zasad diety niskocholesterolowej i skierowano do dalszego leczenia ambulatoryjnego.

KOMENTARZ

Stwardnienie guzowate jest chorobą należąca do grupy tak zwanych fakomatoz. Choroba ma charakter wolno postępujący, zwykle ujawnia się w dzieciństwie. Z uwagi na zajęcie różnych narządów ciała, chorych należy objąć opieką wielospecjalistyczną (neurologiczną, nefrologiczną, kardiologiczną czy okulistyczną). Niezbędna jest również diagnostyka członków rodziny, ponieważ ryzyko przekazania choroby na potomstwo przez osobę chorą wynosi 50%.

- Z uwagi na zajęcie różnych narządów ciała, chorych należy objąć opieką wielospecjalistyczną (neurologiczną, nefrologiczną, kardiologiczną czy okulistyczną) ◀◀

PIŚMIENNICTWO:

- Ahlsén G, Gillberg IC, Lindbloom R, et al. Tuberous sclerosis in Western Sweden. A population study of cases early childhood onset. *Arch Neurol*. 1994; 51(1): 76, doi: [10.1001/archneur.1994.00540130110018](https://doi.org/10.1001/archneur.1994.00540130110018).
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008; 372(9639): 657–668, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61279-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61279-9), indexed in Pubmed: [18722871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18722871/).
- Northrup H, Koenig M, Pearson D, et al. Tuberous sclerosis complex. *GeneReviews*. Initial Posting. 1999.
- van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science*. 1997; 277(5327): 805–808, indexed in Pubmed: [9242607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9242607/).
- Kwiatkowski DJ, Zhang H, Roberts PS, et al. Tuberous sclerosis complex: from tubers to mTOR. *Ann Hum Genet*. 2003; 67.
- Nellist M, Ward CJ, Roelfsema JH. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell*. 1993; 75(7): 1305–1315, indexed in Pubmed: [8269512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8269512/).
- Dabora S, Jozwiak S, Franz D, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *The American Journal of Human Genetics*. 2001; 68(1): 64–80, doi: [10.1086/316951](https://doi.org/10.1086/316951).
- Farfał S, Marchelek M, Dutkiewicz G, et al. Tuberous sclerosis — symptoms, diagnosis and treatment. *Pol Merkur Lekarski*. 2004; 16(96): 589–591, indexed in Pubmed: [15510904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15510904/).
- Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, et al. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(2): 189–202, doi: [10.1016/j.jaad.2007.05.004](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.05.004), indexed in Pubmed: [17637444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17637444/).
- Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol*. 1998; 13(12): 624–628, doi: [10.1177/088307389801301206](https://doi.org/10.1177/088307389801301206), indexed in Pubmed: [9881533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9881533/).
- Northrup H, Krueger DA. tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*. 2013; 49: 243–254.
- Luat AF, Makki M, Chugani HT. Neuroimaging in tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20(2): 142–150, doi: [10.1097/WCO.0b013e3280895d93](https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3280895d93), indexed in Pubmed: [17351483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17351483/).
- Holmes GL, Stafstrom CE. Tuberous sclerosis study group. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia*. 2007; 48(4): 617–630, doi: [10.1111/j.1528-1167.2007.01035.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01035.x), indexed in Pubmed: [17386056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17386056/).
- Raznahan A, Higgins NP, Griffiths PD, et al. Biological markers of intellectual disability in tuberous sclerosis. *Psychol Med*. 2007; 37(9): 1293–1304, doi: [10.1017/S0033291707000177](https://doi.org/10.1017/S0033291707000177), indexed in Pubmed: [17335641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17335641/).
- Alper JC, Holmes LB. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4,641 newborns. *Pediatr Dermatol*. 1983; 1(1): 58–68, indexed in Pubmed: [6679890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6679890/).
- Józwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, et al. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol*. 2000; 15(10): 652–659, doi: [10.1177/088307380001501003](https://doi.org/10.1177/088307380001501003), indexed in Pubmed: [11063078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11063078/).
- Czechowski J, Langille L, Varady E. Intracardiac tumour and brain lesions in tuberous sclerosis. *Acta Radiol*. 2000; 41: 371.
- Mühler MR, Rake A, Schwabe M, et al. Value of fetal cerebral MRI in sonographically proven cardiac rhabdomyoma. *Pediatr Radiol*. 2007; 37(5): 467–474, doi: [10.1007/s00247-007-0436-y](https://doi.org/10.1007/s00247-007-0436-y), indexed in Pubmed: [17357805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17357805/).
- Józwiak S, Kotulska K, Kasprzyk-Obara J, et al. Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatrics*. 2006; 118(4): e1146–e1151, doi: [10.1542/peds.2006-0504](https://doi.org/10.1542/peds.2006-0504), indexed in Pubmed: [16940165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16940165/).
- Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int*. 2006; 70(10): 1777–1782, doi: [10.1038/sj.ki.5001853](https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001853), indexed in Pubmed: [17003820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17003820/).
- Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85(4): 420–423, indexed in Pubmed: [11264130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11264130/).
- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006; 355(13): 1345–1356, doi: [10.1056/NEJMra055323](https://doi.org/10.1056/NEJMra055323), indexed in Pubmed: [17005952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17005952/).
- Finlay GA, York B, Karas RH, et al. Estrogen-induced smooth muscle cell growth is regulated by tuberin and associated with altered activation of platelet-derived growth factor receptor-beta and ERK-1/2. *J Biol Chem*. 2004; 279(22): 23114–23122, doi: [10.1074/jbc.M401912200](https://doi.org/10.1074/jbc.M401912200), indexed in Pubmed: [15039427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15039427/).
- Khan MS, Iram S, O'Brien TS, et al. Renal 'perivascular epitheloid cell-omas'. *BJU Int*. 2006; 98(6): 1146–1147, doi: [10.1111/j.1464-410X.2006.06444.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06444.x), indexed in Pubmed: [17125472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17125472/).

►► Niezbędna jest również diagnostyka członków rodziny, ponieważ ryzyko przekazania choroby na potomstwo przez osobę chorą wynosi 50%. ◀◀