



Choroby skórno-nerwowe (Fakomatozy)

Klinika Neurologii Dziecięcej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Fakomatozy

(ang. phakomatosis, z gr. phakoma = znamię, plama)

Grupa zaburzeń rozwojowych tkanek pochodzących z **trzech listków zarodkowych**

Zmiany w obrębie **skóry, układu nerwowego i naczyniowego**, oraz **wady narządów wewnętrznych**, a także tendencja do **nowotworzenia**

Inaczej nazywane **schorzeniami nerwowo-skórnymi** (neurocutaneous syndromes) lub neuroektomezodermalnymi

Zwykle powodowane przez **mutacje jednogenowe** powodujące zaburzenia powstawania listków zarodkowych i zawiązków tkanek w **3-4t.ż. płodowego**



Przykłady różnicowania się poszczególnych narządów i całych układów z listków zarodkowych u ssaków

Ektoderma	Endoderma	Mezoderma (95%)*
- Naskórek i jego wytwory - Jelito przednie (nabłonek) - Jelito tylne (nabłonek) - Układ nerwowy - Narządy zmysłów (części oka i ucha).	- Jelito środkowe (nabłonek) - Gruczoły trawienne: trzustka, wątroba - Tarczycza, przytarczycze, grasicca - Układ oddechowy (płuca) - Dolne części układu moczowo-płciowego.	- Gonady - Mięśnie - Serce - Układ krwionośny - Szkielet - Skóra właściwa - Większa część układu moczowo-płciowego.

*95% wszystkich narządów powstaje z mezodermy.

Fakomatozy

- **Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (ch. von Recklinghausena)**
- **Nerwiakowłókniakowatość typu 2**
- **Choroba Sturge'a-Webera**
- **Stwardnienie guzowe**
- Zespół von Hippa-Lindaua
- Zespół Klippel-Trenaunaya
- Ataksja-teleangiektazja
- Hipomelanoza Ito
- Ogniskowa dysplazja korowa Taylora
- Choroba Rendu-Oslera-Webera
- Nietrzymanie barwnika (zespół Blocha-Sulzbergera)
- Zespół Gorlina-Goltza
- Zespół Schimmelpennina-Feuersteina-Mimsa

Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (ch. von Recklinghausena)

- Najczęstsza choroba nerwowo-skinna
- 1:2500 urodzeń!
- $m=k$
- W Polsce ok. 16 000 osób
- **Wielonarządowe i wieloukładowe zmiany guzkowate, pierwotnie wywołujące zaburzenia układu nerwowego**

Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (ch. von Recklinghausena)

- Przebieg POSTĘPUJĄCY
- Choroba nieuleczalna
- Start objawów od urodzenia do wczesnego dzieciństwa
- BRAK SAMOAKCEPTACJI
- Długość życia jak w populacji ogólnej
- u 1/4 - 1/3 ciężki przebieg



Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (ch. von Recklinghausena)

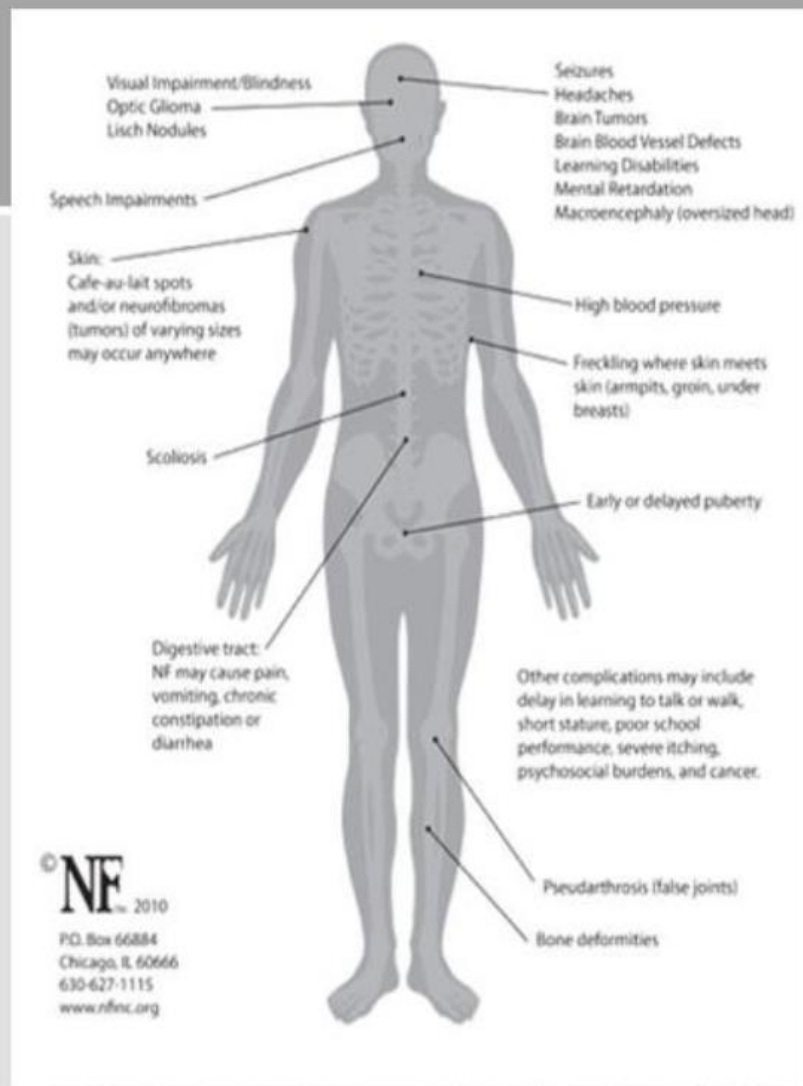
Genetyka

- Dziedziczenie **AD**
- Mutacje de novo w 50% przypadków
- Mutacja genu **neurofibrominy** (17q11.2) – białka aktywującego Ras GTPazę
- Gen neurofibrominy = gen supresorowy nowotworów (mutacja → nowotworzenie)
- Rozpoznanie na podstawie badania genetycznego (obecnie niedostępne w Polsce)
- Możliwość prenatalnej diagnozy (analiza DNA)

Nerwiakowłókniakowatość typu 1

Zajęte narządy i układy:

- Układ nerwowy
 Ośrodkowy
 Obwodowy
- Wzrok
- Skóra
- Układ naczyniowy
- Układ kostny



<https://www.nfnetwork.org/understanding-nf/what-is-nf/nf-1>

Wzrost ryzyka nowotworów:

- Glejaki nerwu wzrokowego
- Inne nowotwory mózgu
- Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych
- Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego
- Rak piersi
- Białaczka
- Guz chromochłonny
- Rakowiak dwunastnicy
- Mięsak prążkowanokomórkowy

Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (ch. von Recklinghausena)

Objawy skórne

- **Piegi** (okolice pach i pachwin)
- **Plamy cafe-au-lait** (min. 6, $>1,5\text{cm}$), dokładnie badać, pod nimi mogą być nerwiakowłókniaki!
- **Nerwiakowłókniaki** mogące wystąpić w każdym miejscu
- **Żółtakoziarniniak młodzieńczy** (juvenile xanthogranuloma)



Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (ch. von Recklinghausena)

Nerwiakowłókniaki – łagodne guzy nn. obwodowych z proliferujących kom. Schwanna, a także z fibroblastów, mastocytów, makrofagów, komórek nabłonka, perycytów, kom. osłonki perineuralnej.

Ich liczba zwiększa się z wiekiem.

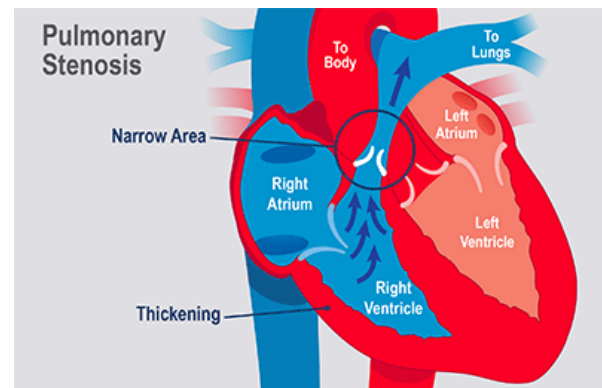
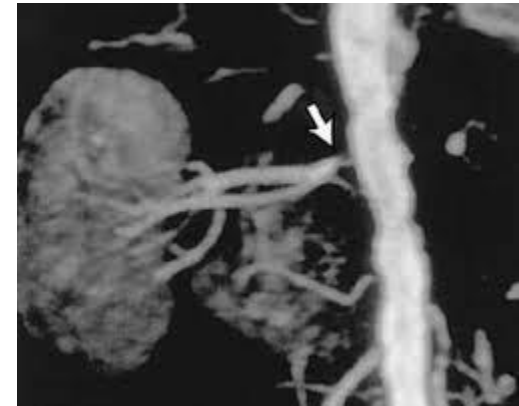
- Skórne – duże rozmiary → dyskomfort, zniekształcenia, świąd (mastocyty)
- Podskórne
- Rdzeniowe
- Splotowate – są zgrupowaniem kilku NF wyrastających ze splotów nerwowych lub korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego. Początkowo bezobjawowe, rosną powoli wzdłuż nerwu (widoczne w MR!).

Rozległe NF mogą uciskać sąsiadujące struktury → ból, deficyty neurologiczne, zniekształcenia, destrukcję kości. Usunięcie zwykle niemożliwe. Mogą transformować się w złośliwą postać (guza z osłonek nerwów obwodowych)

Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (ch. von Recklinghausena)

Problemy naczyniowe

- Wrodzone wady serca: zwężenie pnia płucnego
- Nadciśnienie tętnicze
 - zwężenie tętnic nerkowych i mózgowych
 - guz chromochłonny
- Dysplazja naczyniowa obejmująca naczynia OUN, przewodu pokarmowego, nerek
- Zawały wtórne



Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (ch. von Recklinghausena)

Problemy szkieletowe

- Dysplazja kości klinowej
- Dysplazja kości długich (gł. kończyny dolne, wrodzona dysplazja piszczeli)
- Stawy rzekome
- Większe ryzyko złamań
- Skolioza (różnego typu nasilenie)



Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (ch. von Recklinghausena)

Problemy pokarmowe

- Nowotwory podścieliskowe (GIST) (do 20%)
- Rakowiak dwunastnicy (do 4%)
- Zaparcia



Problemy neurologiczne

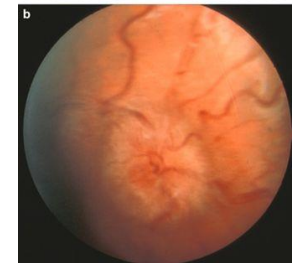
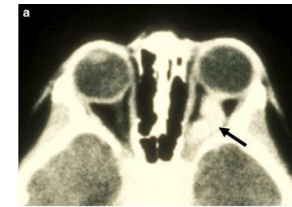
- Padaczka (8-13%)
- Opóźnienie rozwoju psychoruchowego (8-10%)
- Kłopoty w nauce (40-60%)



Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (ch. von Recklinghausena)

Problemy okulistyczne

- **Guzki Lisha/hamartoma tęczówki** (z komórek barwnikowych, mastocytów oraz fibroblastów) – nie pogarszają ostrości wzroku, u >90% dzieci >6rż, ilość rośnie wraz z wiekiem
- **Glejaki** – połowa objawia się zaburzeniami widzenia
- **Wrodzona jaskra**
- **Znamiona naczyniówki**



Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (ch. von Recklinghausena)

Nowotwory

- **Guzy szlaku wzrokowego**, np. glejaki (15%) – do 66% jest bezobjawowa, nieleczone mogą powodować ślepotę
- Inne w OUN: gwiaździaki, oponiaki, ośłoniak przedsionkowy (nerwiak n.VIII), wyściółczak
- złośliwy guz z osłonek nerwów obwodowych
- Nie OUN: nerwiakowłókniakomięsak, mięsak prążkowanokomórkowy, guzy endokrynne, np. guz chromochłonny (do 6%), guz Wilmsa, nielimfocytarna białaczka wieku dziecięcego, nerwiakowłókniki trzewne

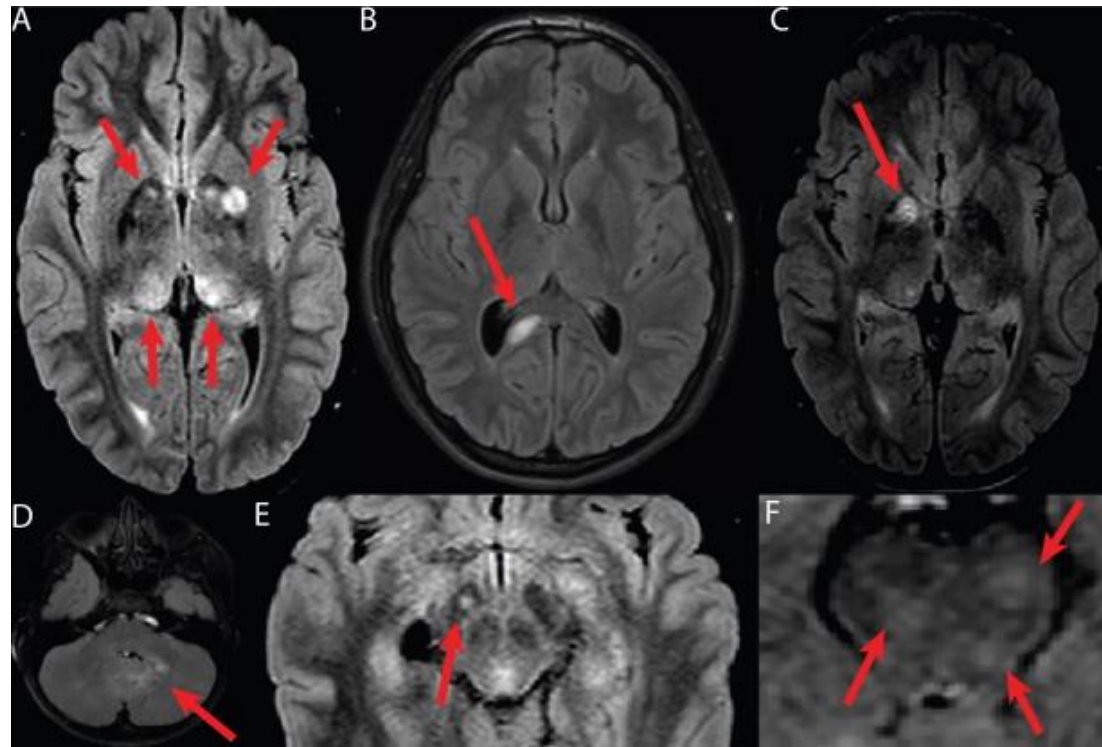
Glejaki i nerwiakowłókniki splotowe należą do najczęstszych przyczyn zgonu chorych z NF1

- Wzrost ryzyka innych nowotworów
 - rak piersi – 5x
 - białaczka – 7x
 - mięsak prążkowanokomórkowy do 6%

Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (ch. von Recklinghausena)

UBO (unidentified bright objects)

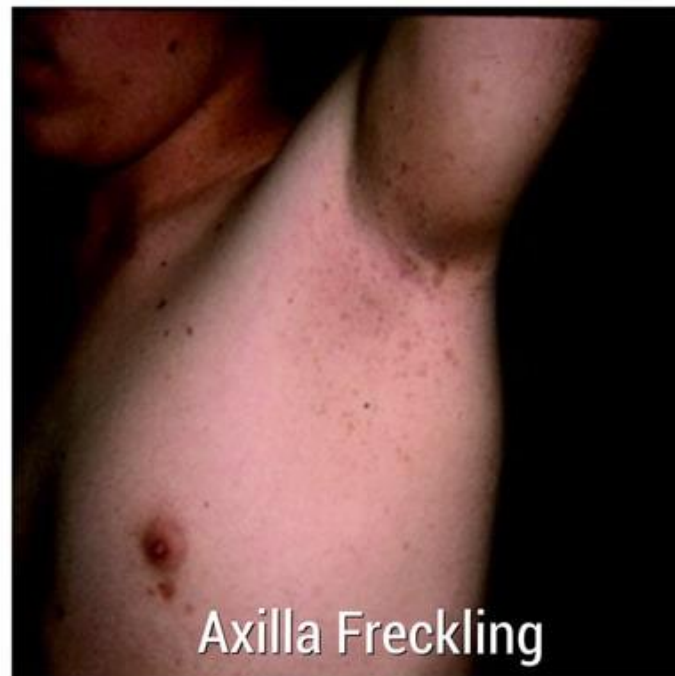
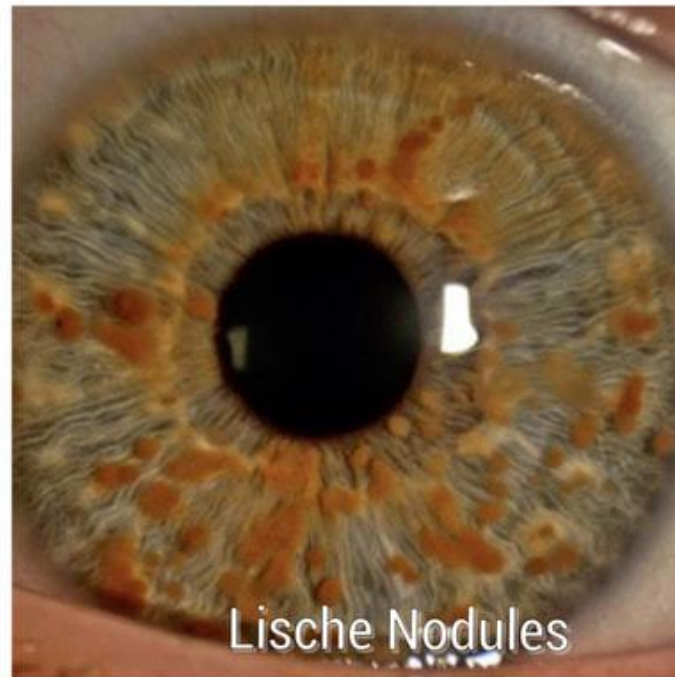
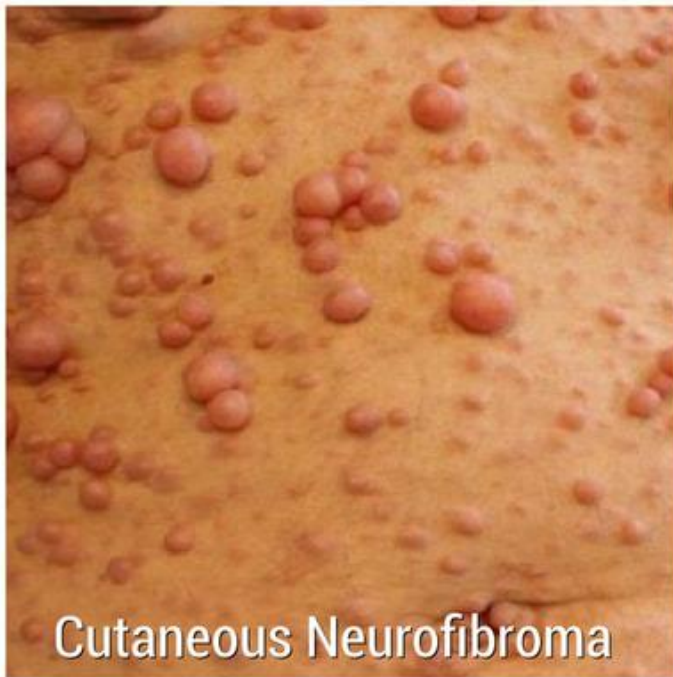
- zmiany nienowotworowe i zmienne w czasie: powstają, zmniejszają się i znikają.
- Pochodzenie UBO nie zostało dokładnie poznane.
- Mogą one być przyczyną słabszych wyników intelektualnych i niepowodzeń szkolnych u dzieci.



Kryteria NIH rozpoznawania neurofibromatozy typu 1

		Minimalna ilość	
1.	Plamy Café au lait	6	O największej średnicy: >5mm przed okresem dojrzewania; >15mm po okresie dojrzewania
2.	Piegowate nakrapianie okolic pach i pachwin		
3.	Guzki Lisch/ hamartomaty tęczówki	2	
4.	Glejak(i) nerwu wzrokowego	1	
5.	Nerwiakowłókniaki	1 splotowaty 2 skórne	
6.	Charakterystyczne uszkodzenia kostne/deformacje szkieletowe	1	Dysplazja kości klinowej, ścieńczenie warstwy korowej kości długich, dysplazja kości długich, stawy rzekome
7.	Występowanie Nf-1 u krewnego 1°	1	Choroba rozpoznana na podstawie powyższych kryteriów

2 lub więcej z powyższych cech klinicznych są wystarczające do postawienia diagnozy neurofibromatozy typu 1



Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (ch. von Recklinghausena)

Diagnostyka różnicowa:

- NF2
- Zespół McCune-Albright'a
- Zespół Watsone'a
- Zespół Noonan (może występować jednocześnie)
- Zespół Proteus

Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (ch. von Recklinghausena)

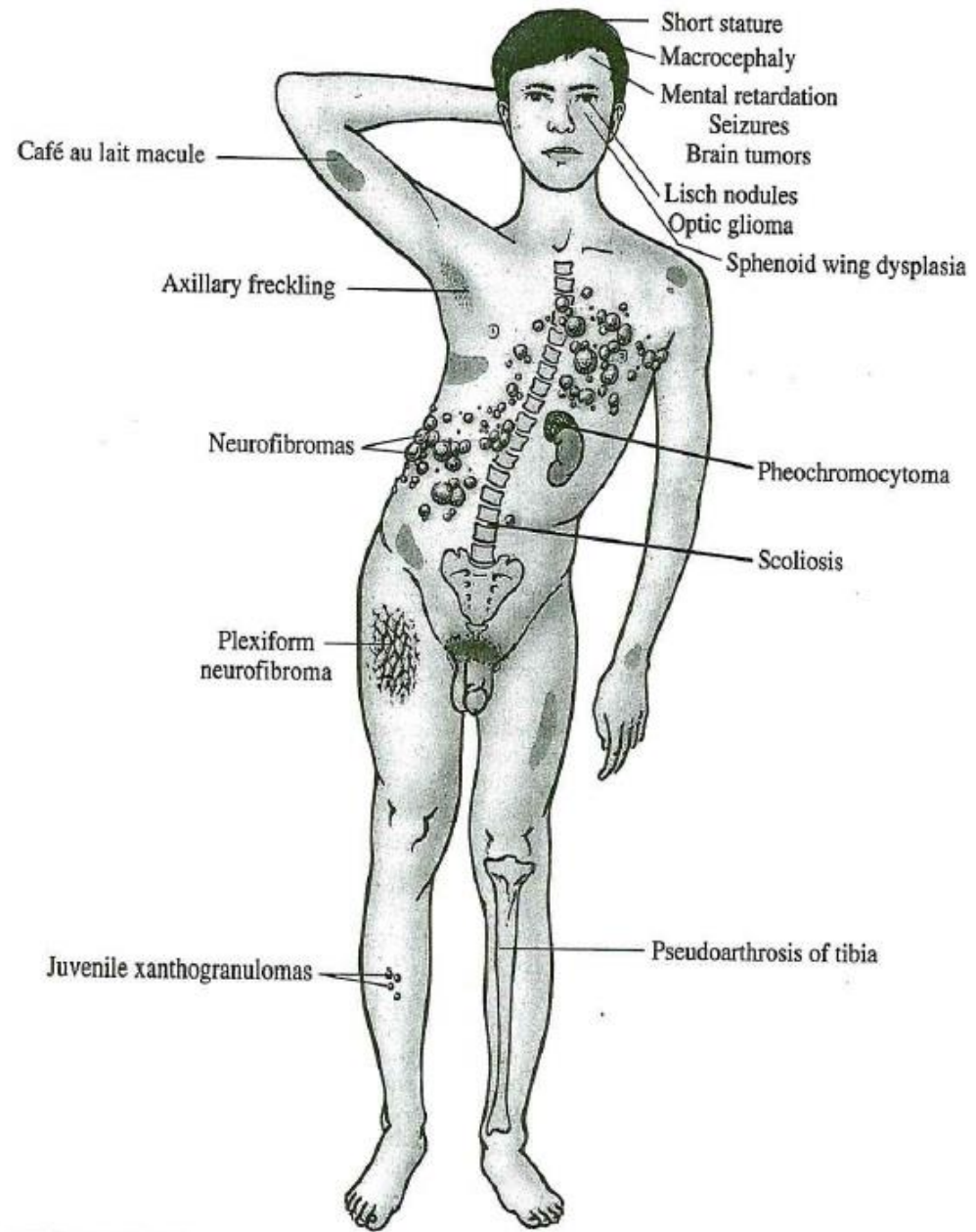
Zalecane badania okresowe

- **Ogólnolekarskie** z pomiarem ciśnienia 1x/rok (uwaga stenoza naczyń nerkowych u dzieci, phaeochromocytoma u dorosłych)
- **Neurologiczne 1x/rok**, z badaniem EEG w zależności od stanu pacjenta
- **Okulistyczne** z oceną dna oka **1x/rok** przez pierwsze 6 lat, potem co 2-3 lata. Potencjały wzrokowe (VEP/VER – visual evoked potential/response) w zależności od stanu pacjenta – rejestracja sygnału z powierzchni głowy nad korą wzrokową (ok. potyliczna) **CT/MR głowy** z oceną oczodołów **1x/2-3lata**, w przypadku stwierdzenia zmian znacznie częściej
- **Neuroobrazowanie:** MR/TK, przedwczesne dojrzewanie może sugerować guz OUN
- **Ortopedyczne 1x/rok**
- **Opieka psychologiczna**
- **dermatolog, chirurg plastyczny, neurochirurg, chirurg szczękowy...**

NF1

Skin

Associated Findings



Nerwiakowłókniakowatość typu 2 (centralna nerwiakowłókniakowatość)

- Występowanie 1:25 000 – 50 000
- $m=k$
- Szczyt zachorowań 20 – 30rż
- Obraz kliniczny zależny od rodzaju mutacji
im wcześniej w okresie zarodkowym mutacja → tym bardziej
nasilony jest obraz kliniczny
- Objawy pojawiają się spontanicznie od 15 do 25rż

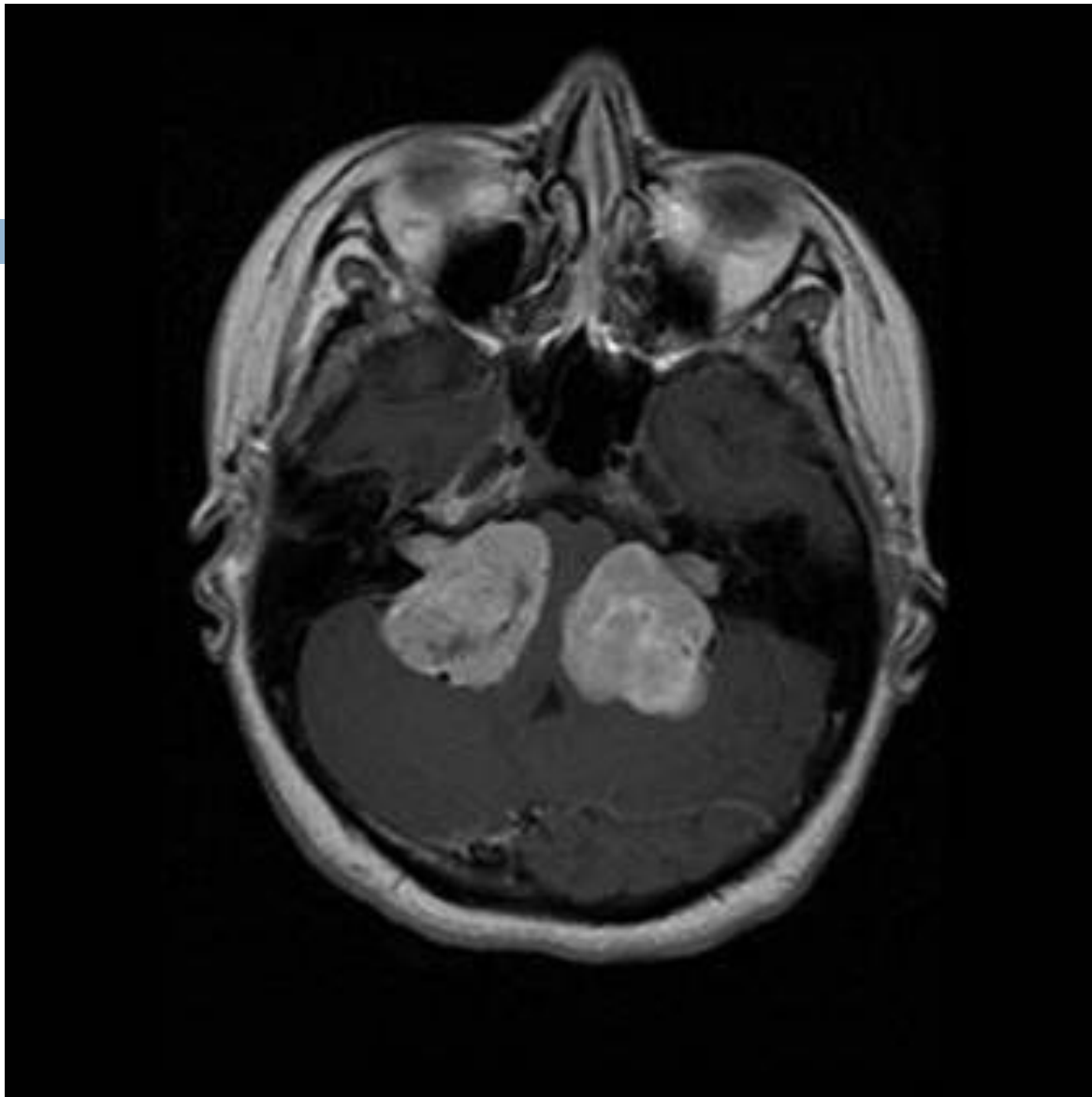
Nerwiakowłókniakowatość typu 2 (centralna nerwiakowłókniakowatość)

Genetyka

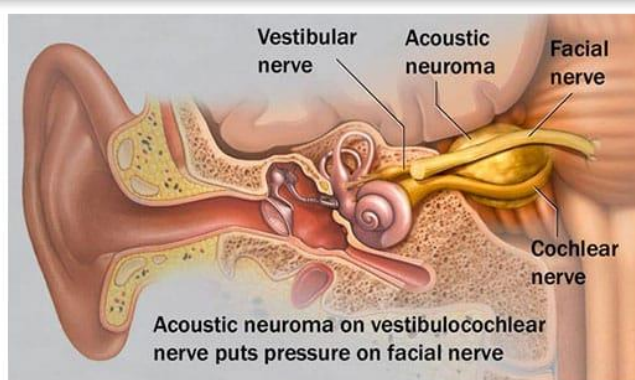
- Mutacja genu supresorowego **NF2** (22q12.2-13.1) kodującego białko **merlinę (schwannominę)**. Penetracja 100% do 60rż
- Dziedziczenie **AD**
- mutacje de novo (50-60%)
- Częste postacie mozaikowe → zróżnicowany obraz kliniczny, ograniczenie objawów do jednej strony ciała
- 33% pacjentów z mutacją de novo i z obustronnymi nerwiakami n. VIII oraz 60% z jednostronnym nerwiakiem n.VIII jest mozaikami

Nerwiakowłókniakowatość typu 2 (centralna nerwiakowłókniakowatość)

- Skłonność do rozwoju nowotworów układu nerwowego
 - **obustronne nerwiaki nerwu przedśionkowego (90-95%)**
 - ośłoniaki innych nerwów czaszkowych
 - Inne guzy: oponiaki (wewnątrzczaszkowe i rdzeniowe), gwiaździaki, wyściółczaki, glejaki, **guzy rdzenia kręgowego (70-90%)**
- Współistnienie zmian skórnych, mniej charakterystycznych niż w NF1
 - nerwiakowłókniaki (podskórne lub śródskórne), charakterystyczne są barwnikowe z wyrastającymi włosami
 - guzki podskórne
 - plamy cafe au lait (duże, blade, 1-2 zmiany)
- Objawy oczne: zaćma (60-80%) (tylna podtorebkowa), hamartoma siatkówki, błony przedsiatkówkowe



Bilateral acoustic neuroma

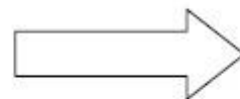


Nerwiak n.
pręśionkowego



- Szumy uszne
- Zawroty głowy
- Utrata słuchu
- Zab. równowagi

Nerwiaki nn.
czaszkowych i
obwodowych

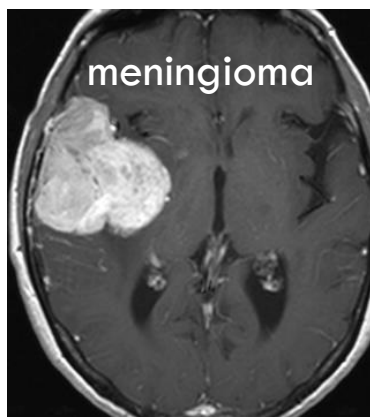


- Niedowład mm. twarzy
- Zab. czucia, bólę twarzy
- Zez, ostrości wzroku

Oponiak, glejak,
wyciółczaki
wewnątrzczaszkowe



- Obj. ogniskowe
- Drgawki
- Bólę głowy, wymioty,
senność





Guzy rdzenia kręgowego



- Neuropatie
- Ból
- Zab. czucia
- Niedowład



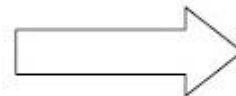
Zaćma



- Pogorszenie widzenia (w dzień, do blizy)



Zmiany skórne



- Guzki podskórne
- Plamy cafe au lait
- Nerwiakowłókniaki

Nerwiakowłókniakowatość typu 2 (centralna nerwiakowłókniakowatość)

Początkowy obraz choroby różni się w zależności od wieku zachorowania:

Dorośli (pierwsze objawy):

- Nerwiaki n.VIII (szumy uszne, zawroty głowy, utrata słuchu)
- Zmiany skórne

Dzieci, początek <16 rż (pierwsze objawy)

- Objawy oczne
- Polineuropatia
- Guzki podskórne (kończyny)
- Guzy wewnątrzczaszkowe (nie n.VIII)
- Porażenie n.VII
- Nerwiaki nn.VIII (20-30%)

Nerwiakowłókniakowatość typu 2 (centralna nerwiakowłókniakowatość)

Diagnostyka (Kryteria Manchesterskie)

Główny objaw – rozpoznanie gdy:	+ objawy dodatkowe
Obustronne nerwiaki n. VIII	Nie są wymagane do rozpoznania
Pozytywny wywiad rodzinny	Jednostronny nerwiak n. VIII lub 2 zmiany: oponiak, glejak, nerwiakowłókniak, nerwiak, zaćma
Jednostronny nerwiak n.VIII	2 zmiany: oponiak, glejak, nerwiakowłókniak, nerwiak, zaćma
Mnogie oponiaki (=>2)	Jednostronny nerwiak n. VIII lub 2 zmiany: glejak, nerwiakowłókniak, nerwiak, zaćma

Nerwiakowłókniakowatość typu 2 (centralna nerwiakowłókniakowatość)

Diagnostyka

1. Wywiad:

- Szumy uszne, zaburzenia słuchu, równowagi
- Ogniskowe objawy neurologiczne
- Zaburzenia widzenia
- Drgawki, bóle głowy
- Zmiany skórne
- Wywiad rodzinny: niewyjaśnione objawy neurologiczne, pogorszenia słuchu

2. Badanie przedmiotowe

3. Badania obrazowe: MR

- Pojedyncze/mnogie guzy OUN
- Niekiedy dysplazja korowa (p.Wishart i wrodzona)
- Mnogie guzy obwodowego uk. nerwowego

4. Badanie okulistyczne

5. Badanie laryngologiczne, audiologiczne, słuchowe potencjały wywołane (BAER)

6. Biopsja zmian skórnych, badanie histopat innych zmian

7. Konsultacja neurochirurgiczna

8. Badanie genetyczne

Nerwiakowłókniakowatość typu 2 (centralna nerwiakowłókniakowatość)

Różnicowanie

- NF1
- Schwannomatosis

Disorder	Characteristics	Inheritance	Frequency	Gene
NF1	Café-au-lait macules, skin-fold freckles, neurofibromas, optic glioma, malignant peripheral nerve sheath tumor, cognitive impairment	Autosomal dominant, complete penetrance	1:3000	<i>NF1</i> , encodes Ras-GTPase activating protein, neurofibromin
NF2	Bilateral vestibular schwannomas, meningiomas, ependymomas, posterior subcapsular cataract	Autosomal dominant, complete penetrance	1:25 000	<i>NF2</i> , encodes cytoskeletal protein, merlin (aka schwannomin)
Schwannomatosis	Multiple schwannomas, pain	Autosomal dominant, incomplete penetrance	Unknown	<i>INI1/SMARCB1</i> , chromatin remodeling protein

Nerwiakowłókniakowatość typu 2 (centralna nerwiakowłókniakowatość)

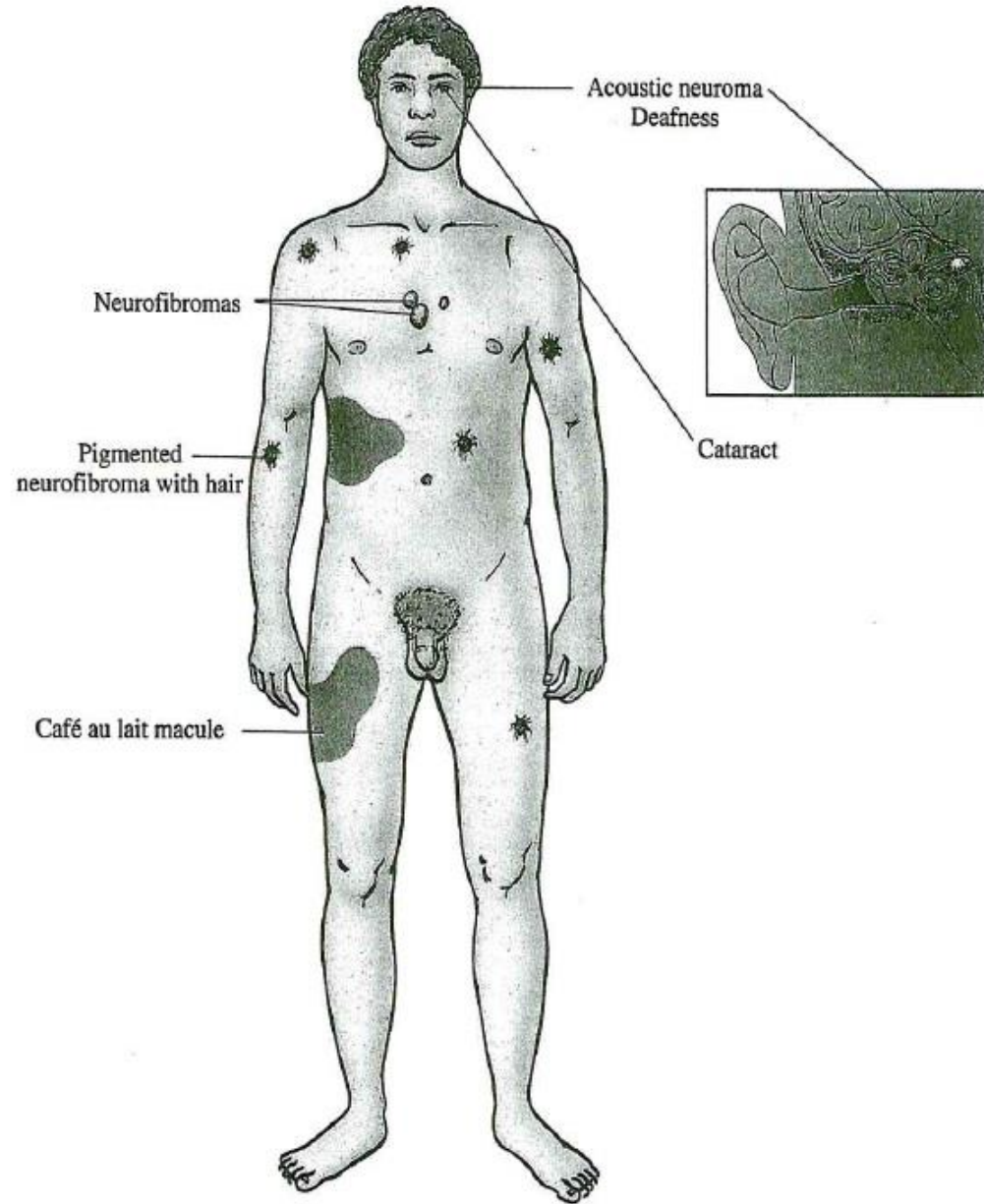
Leczenie

- Watchful waiting – obserwacja, kontrola guzów OUN (ew. **operacja**)
- Nerwiaki n.VIII granicznym rozmiarem guza są **3cm**
(większy guz → większe ryzyko utraty słuchu i porażenia n.VII)
- Guzy rdzenia kręgowego należy usunąć, ze względu na postępujące upośledzenie jego funkcji
- Radioterapia stereotaktyczna – leczenie oponiaków, istnieje ryzyko wtórnych guzów
- Chemioterapia – bez większego zastosowania w NF2
- Poradnictwo genetyczne
- Leki wpływające na szlaki metaboliczne – antagoniści receptorów kinazy tyrozynowej, inhibitory szlaku mTOR, inhibitory receptorów IG1
- Bevacizumab (anty-VEGF) vascular endothelial growth factor

NF2

Skin

Associated Findings



Neurofibromatosis Type 1 (NF1)

Neurofibromatosis Type 2 (NF2)

Ocular signs

Lisch nodules

Ocular signs

Cataract

Neurological signs

Glioma (optic pathway)

Glioma (cerebral, posterior fossa, spinal cord)

Plexiforms neurofibromas paraspinal, diffuse (face, neck, trunk, limb)

Peripheral nerve tumor

Spinal cord neurofibroma

Spinal neurofibroma

Neurological signs

Cranial meningioma

Bilateral vestibular nerve schwannomas

Cranial nerve schwannomas

Spinal meningioma

Peripheral nerve tumor

Spinal cord ependymoma

Spinal schwannomas

Orthopedic signs

Scoliosis

Dysplasia

Peripheral neuropathy

Skin signs

Skin fold freckling (groin, axillae)

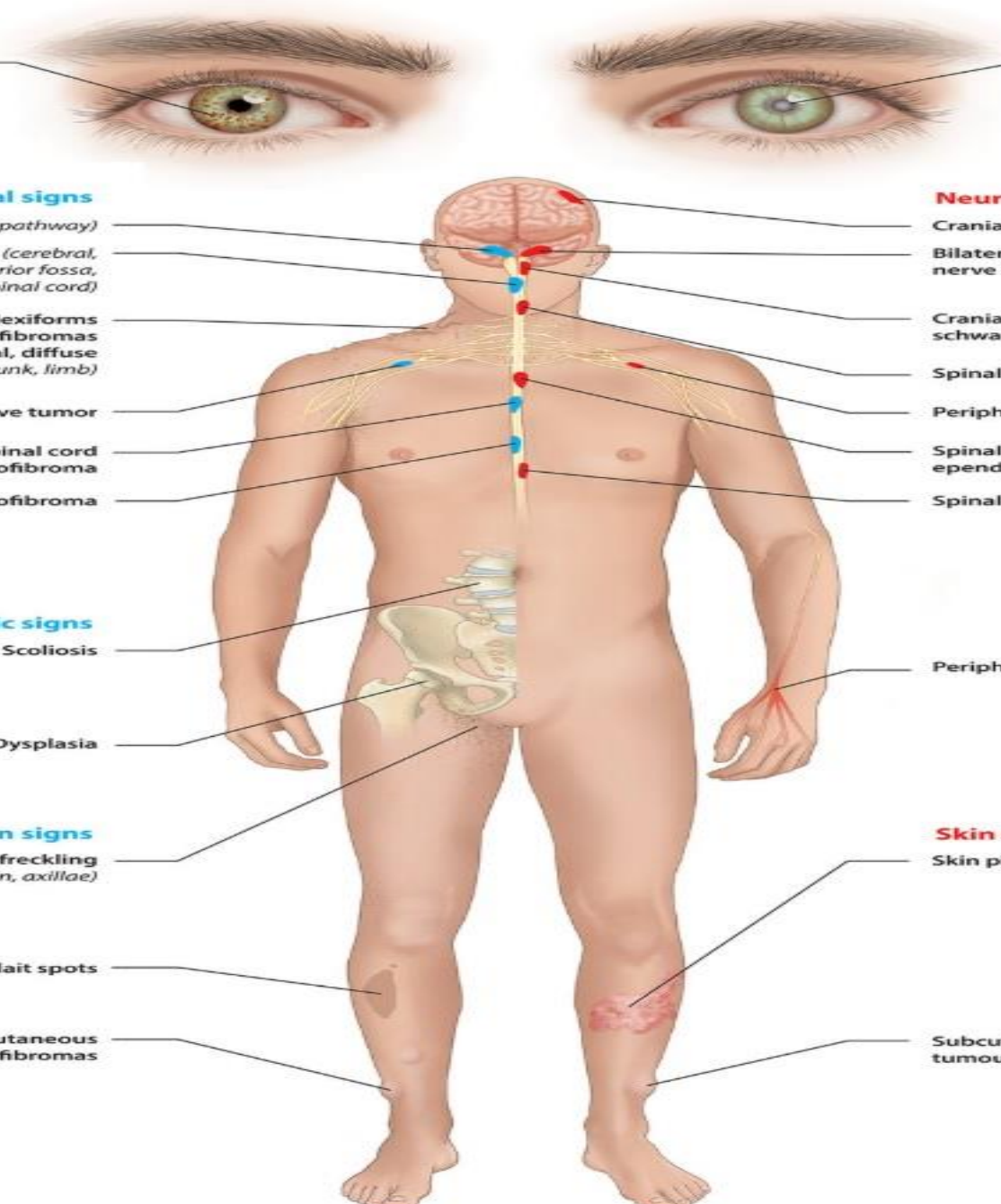
Café au lait spots

Subcutaneous neurofibromas

Skin signs

Skin plaque

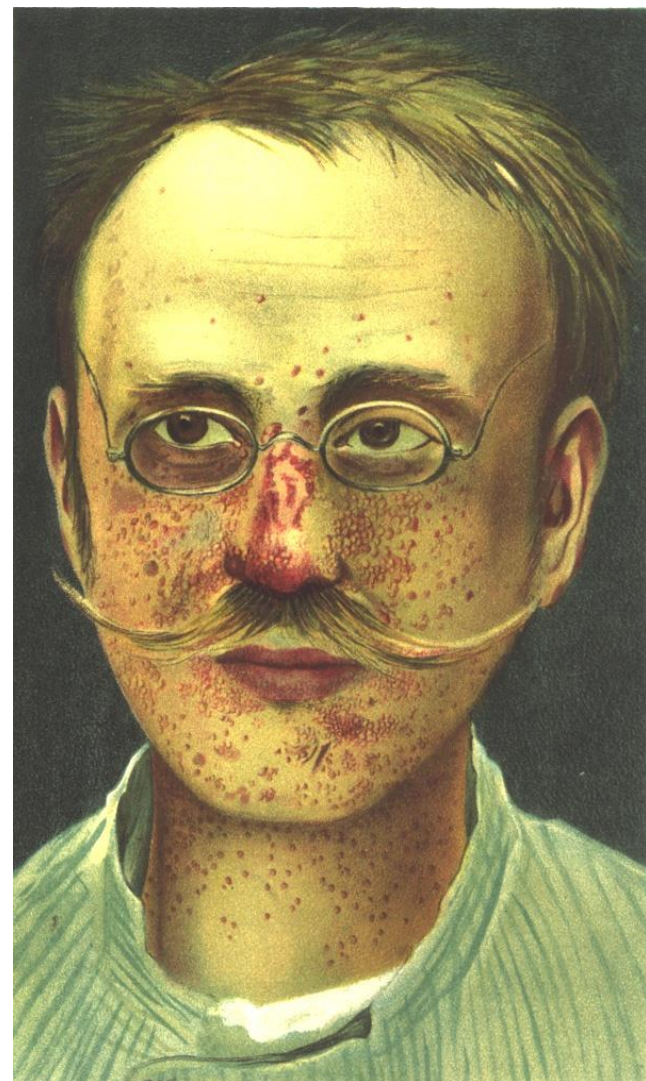
Subcutaneous tumours



Stwardnienie guzowate

(choroba Bourneville'a, ang. *TSC*, *Tuberous sclerosis complex*)

- 1:6000 urodzeń
- $m=k$
- W Polsce ok. 7000 chorych
- Zapadalność 0,46 na 100 000
(w Polsce ok. 2000 zachorowań na rok)
- Przebieg postępujący
- Charakteryzuje się rozwojem różnego rodzaju nowotworów, najczęściej łagodnych, hamartoma w obrębie oczu, mózgu, skóry, serca, nerek, płuc



Stwardnienie guzowate

Genetyka

- Dziedziczenie **AD**
- 30% przypadki rodzinne, 70% de novo na różnym etapie rozwoju zarodkowego (zmienność fenotypowa)
- Ryzyko przekazania choroby dziecku przez rodzica chorego na SG wynosi 50%
- Fenotyp może różnić się znacząco nawet w obrębie jednej rodziny
- Obecnie możliwa jest diagnostyka molekularna i diagnostyka prenatalna w wielu krajach (w Polsce nie jest możliwa)

Stwardnienie guzowate

Genetyka

- Defekt jednego z dwóch genów supresorowych nowotworów
 - **TSC1** (chromosom 9) koduje białko **hamartynę**
 - **TSC2** (chromosom 16) koduje białko **tuberynę**, 4x częstsze mutacje de novo (cięższy przebieg)
- Hamartyna i tuberyna tworzą kompleks będący supresorem rozwoju nowotworów.
- Kompleks h-t → regulacja cyklu komórkowego i kinazy mTOR (w tym jej hamowanie) → regulacja wzrostu komórki
- Mutacja w TSC1 lub TSC2 → dysfunkcja kompleksu h-t → stała aktywacja szlaku mTOR → niekontrolowana proliferacja i wzrost komórek

Stwardnienie guzowate

Objawy skórne są bardzo liczne w SG, występują u zdecydowanej większości pacjentów:

- **Znamiona bezbarwne** (plamy odbarwieniowe) – 3 i więcej, mogą być zaraz po urodzeniu, lokalizują się na tułowie i kończynach
- **Angiofibroma twarzy** (guzki **Pringle'a**, adenoma sebaceum) – symetrycznie na nosie i policzkach, pojawiają się ok. 3-5rż, narastają w okresie dojrzewania, bardziej widoczne w czasie wysiłku i przy wyższych temperaturach (dobrze unaczynione), stygmatyzacja społeczna
- **Płaskie naczyniaki włókniste czoła** - z wiekiem uwypuklają się
- **Włókniaki okołopaznokciowe rąk i stóp** (guzki **Koenena**) – zazwyczaj w wieku dorosłym, mogą powodować krwawienia (np. przy zakładaniu skarpetek)
- **Skóra szagrynowa** – bliznowata, uwypuklona skóra grupująca się w ok. L-S, częstość występowania wzrasta z wiekiem
- **Plamy cafe-au-lait**

Stwardnienie guzowate



sirolimus



W leczeniu guzków pringle'a można stosować również maść z rapamycyną

Stwardnienie guzowate



plamy odbarwieniowe



Płaskie naczyniaki włókniste czoła



guzki Koenena



Skóra szagrynowa

Stwardnienie guzowate

Układ nerwowy:

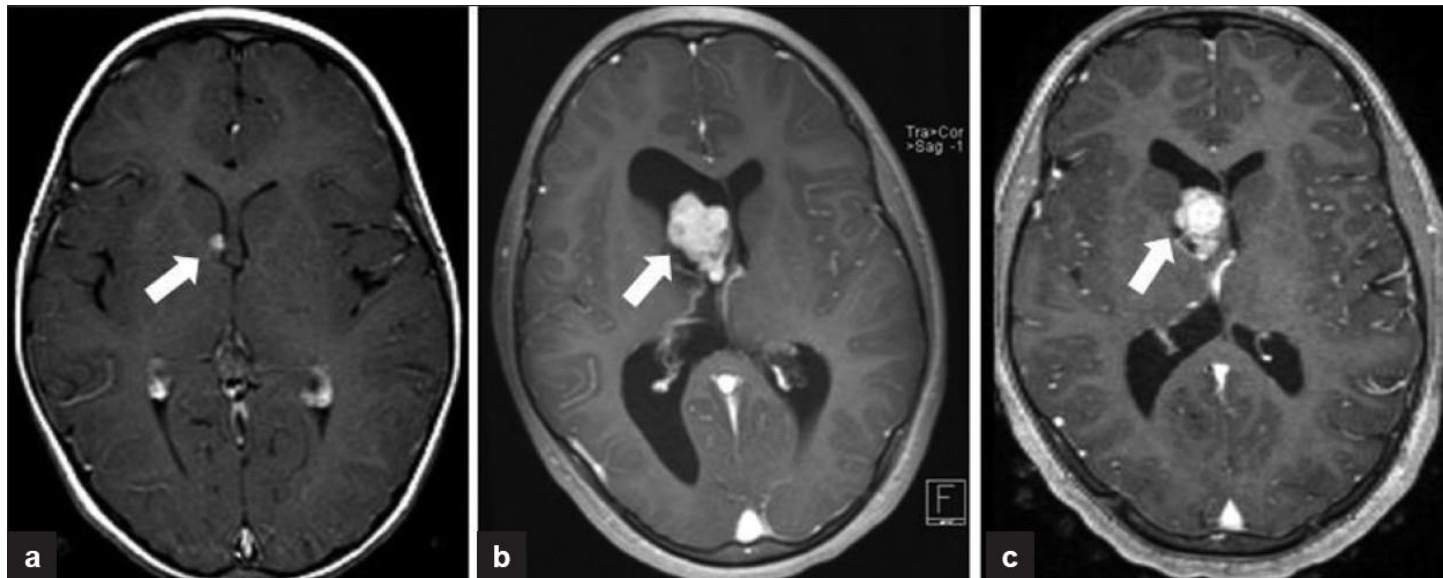
- **Guzki korowe** (88-95%) – głównie odpowiedzialne za **napady padaczkowe** (morfologia zależna od lokalizacji). Można je wykryć już w MR płodu.
- **Okołokomorowe guzki podwyściółkowe (SEN – subependymal nodules)** – zmiany dynamiczne, w 10% mogą transformować w złośliwe guzy SEGA. Ze względu na lokalizację (okołokomorowo) mogą powodować zaburzenia perfuzji PMR → wodogłowie i wzrost ICP (intracranial pressure)
- **Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (SEGA/SGCA – subependymal giant cell astrocytoma)** (10-12% pacjentów), umiarkowana złośliwość



Wzrost SEGA → wzrost ICP

w przypadku lokalizacji okolicy otworu Monro → wodogłowie

Stwardnienie guzowate



SEN → SEGA → rapamycin treatment

(a) At 12 years of age, the image demonstrates a small, enhancing subependymal nodule near the foramen of Monro on the right.

(b) At 20 years of age, there is a large, enhancing lobulated lesion in this location which developed in a span of 8 years, consistent with a subependymal giant cell astrocytoma.

(c) At 21 years, there is mild decrease in the size of subependymal giant cell astrocytoma following initiation of **rapamycin**.

Stwardnienie guzowate

Objawy neurologiczne:

- **Padaczka (70-80%)** – napady rozpoczynają się nawet w wieku kilku miesięcy. Najczęściej ogniskowe złożone, GTCS, miokloniczne oraz zgięciowe (rozwijających się w z. Westa – napady zgięciowe, opóźnienie rozwoju, hipsarytmia w EEG).
- Okres napadowy poprzedzony jest nieprawidłowym zapisem EEG bez widocznych objawów.
- Wczesne wprowadzenie leczenia przeciwpadaczkowego, już na etapie zmian subklinicznych, zmniejsza częstość napadów u dzieci oraz odsetek lekoopornej padaczki oraz poprawia ich rozwój psychoruchowy
- Międzynarodowy projekt EPISTOP (www.epistop.eu), którego celem jest określenie markerów epileptogenezy oraz zahamowanie rozwoju padaczki

Stwardnienie guzowate

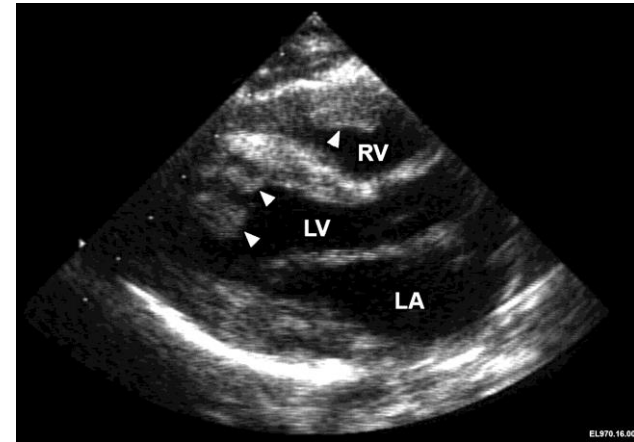
Układ nerwowy:

- Opóźnienie rozwoju (50%) – od lekkiego po ciężkie upośledzenie intelektualne. U dzieci rozwijających się prawidłowo mogą wystąpić deficyty poznawcze związane z lokalizacją guzów OUN.
- Zaburzenia zachowania, autyzm

Stwardnienie guzowate

Objawy kardiologiczne:

- Guzy rhabdomyoma serca (50% pacjentów, <2rż 90% pacjentów) – **najwcześniej wykrywany objaw SG**, w ECHO już od 20-22tc.
- Dodatkowo możliwość wykrycia przez MR brzucha kobiety ciężarnej, dzięki temu brak konieczności znieczulania ogólnego dziecka po urodzeniu
- Więcej guzów = pewniejsze rozpoznanie SG
- Większość jest niema klinicznie, zanika z wiekiem
- Rzadziej zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przepływu krwi (interwencja kardiochirurgiczna)



Stwardnienie guzowate

Objawy nerkowe

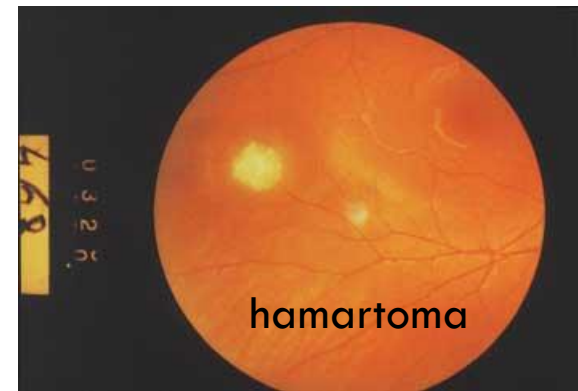
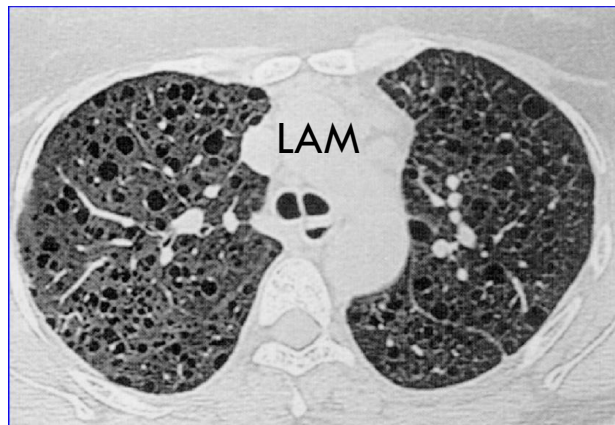
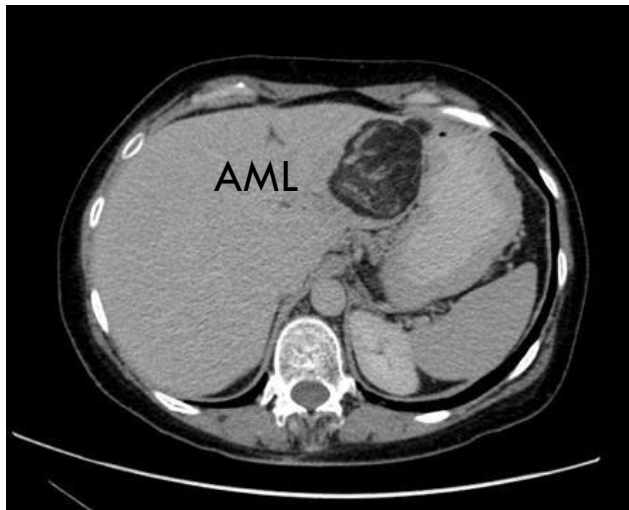
- Guzy AML (**angiomyolipoma**) (**70-90%**) – łagodne zwykle bezobjawowe, obustronne, częściej u kobiet. Mogą dawać krwioocz i dolegliwości bólowe. Kontrole ze względu na ryzyko rozwoju w raka jasnokomórkowego nerki (**clear cell** renal cell carcinoma – ccRCC)
- Mnogie torbiele nerek (10-30%)



Stwardnienie guzowate

Inne objawy:

- Guzy **AML** wątroby (45%)
- Lymphangioleiomyomatoza płuc **LAM** (26% kobiet) – kryterium duże SG. Powstawanie torbieli w płucach → odma samoistna, ból w klp, krwioplucie, duszności
- Hamartoma siatkówki (40-50%) – zwykle bezobjawowe, choć w okolicy plamki żółtej mogą być przyczyną pogorszenia ostrości widzenia



Stwardnienie guzowate

Najczęstsze przyczyny zgonów

- **0-9 lat** – powikłania sercowo – naczyniowe, stan padaczkowy
- **10-19 lat** – guzy mózgu (SGCA/SEGA), powikłania nerkowe
- **Dorośli** – powikłania nerkowe (krwawienia, rak jasnokomórkowy, niewydolność nerek), powikłania płucne (LAM u kobiet)
- Ryzyko transformacji zmian narządowych w nowotwory złośliwe

Stwardnienie guzowate

Diagnostyka

- Obraz kliniczny + MRI mózgu, ECHO serca, badanie MRI lub usg brzucha, EEG, konsultacja okulistyczna i kardiologiczna
- W postaciach rodzinnych badanie podmiotowe i przedmiotowe rodziców + badania genetyczne
- Za pomocą badań genetycznych można wykryć patogenną mutację w genach TSC1 i TSC u 85– 95% pacjentów, a zatem pozytywny wynik badania genetycznego potwierdza chorobę, lecz ujemny jej nie wyklucza.

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne stwardnienia guzowatego

Diagnoza pewna: 2 duże kryteria lub 1 duże i co najmniej 2 małe lub obecność patogennej mutacji niezależnie od występujących zmian klinicznych
Diagnoza prawdopodobna: 1 duże kryterium lub co najmniej 2 małe
Kryteria duże
Angiofibroma ≥ 3 lub płaskie włókniaki okolicy człowej
Znamiona bezbarwne ≥ 3
Skóra szagrynowa
Guzki korowe mózgu
Guzki podwysciółkowe mózgu (SEN)
Gwiaździatek podwysciółkowy olbrzymiokomórkowy (SEGA)
Hamartoma siatkówki
Rhabdomyoma serca
Limfangioleiomiomatoza
Angiomyolipoma nerek
Kryteria małe
Ubytki (dołki) w szklwiwie
Włókniaki jamy ustnej
Hamartoma w lokalizacji pozanerkowej
Zmiany achromatyczne w siatkówce
Zmiany skórne typu confetti (mnogie, drobne zmiany bielacze)
Mnogie torbiele nerek
Kryteria genetyczne
Obecność patogennej mutacji w genie TSC1 lub TSC2

Tabela 2. Objawy, które mogą być obecne u dziecka do 2 rż. Na podstawie *Curatolo P., Bombardieri R., Jozwiak S., Tuberous sclerosis [12]*

Objawy obecne u dzieci do 2 roku życia
Znamiona bezbarwne
Hamartoma siatkówki
Guzki korowe mózgu
Guzki podwyściółkowe mózgu (SEN)
Gwiazdziak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (SEGA)
Rhabdomyoma serca
Mnogie tobrzele nerek
Zmiany achromatyczne w siatkówce

Stwardnienie guzowate

Leczenie

- Brak leczenia przyczynowego
- Jak najwcześniejsze leczenie napadów padaczkowych (przy zmianach w zapisie EEG, na poziomie napadów subklinicznych) – lek odpowiednio do morfologii napadów
- np. przy z. Westa i napadach zgięciowych – lek I rzutu wigabatryna (sabil), lekiem II rzutu ACTH (synacthen i.m)
- Lekooporność? → lokalizacja guzków korowych (epileptogennych) → neurochirurgiczne usunięcie
- Stosowanie inhibitorów kinazy mTOR (sirolimus, everolimus) – np. leczenie guzów SEGA, guzów AML (w tym zahamowanie rozwoju nowych)
- Maść z rapamycyną zewnętrznie na zmiany skórne

Tabela 3. Objawy kliniczne stwardnienia guzowego wraz z leczeniem. *Domańska-Pakieta D., Kotulska K., Jóźwiak S.: Stwardnienie guzowe: postępy w diagnostyce i leczeniu. [3]*

Narząd / objawy kliniczne	Leczenie
Padaczka	Leki przeciwpadaczkowe Chirurgiczne leczenie padaczki Stymulator nerwu błędnego Dieta ketogenna
SEGA	Resekcja chirurgiczna Rapamycyna*
Opóźnienie rozwoju psychoruchowego, zaburzenia zachowania	Stymulacja rozwoju, wczesne leczenie padaczki Terapia psychologiczna Leki stymulujące w przypadku ADHD Melatonina w zaburzeniach snu
Zmiany skórne	Terapia laserem, krioterapia, dermabrazja, pilingi chemiczne, usuwanie chirurgiczne
Narząd wzroku	Najczęściej nie wymaga leczenia
Serce	Objawowe leczenie zaburzeń rytmu serca i niewydolności krążenia Leczenie chirurgiczne w przypadku dużych zaburzeń hemodynamicznych
Płuca – LAM	Terapia hormonalna Rapamycyna* Przeszczep płuca
Nerki – AML	Embolizacja lub częściowa nefrektomia Rapamycyna*
Wielotorbielowatość nerek	Leczenie jak w niewydolności nerek (kontrola parametrów nerkowych i ciśnienia krwi)
Nowotwory złośliwe	Nefrektomia

* *Lek nie jest zarejestrowany do leczenia SG. Stosowany pomyślnie w próbach klinicznych.*

Stwardnienie guzowate

Zalecane badania okresowe

- EEG – u wszystkich pacjentów, zwłaszcza w 1 rz (do tego czasu ujawnia się większość napadów)
- ECHO serca i EKG - u wszystkich pacjentów
- TK/MRI głowy – u wszystkich 1 x/1-3lata
- USG brzucha z oceną nerek i wątroby – 1 x/1-3 lata; gdy guz > 4,5cm wykonać TK i urografię, ew. biopsję otwartą guza w razie wątpliwości
- TK klp. u wszystkich kobiet > 15rż

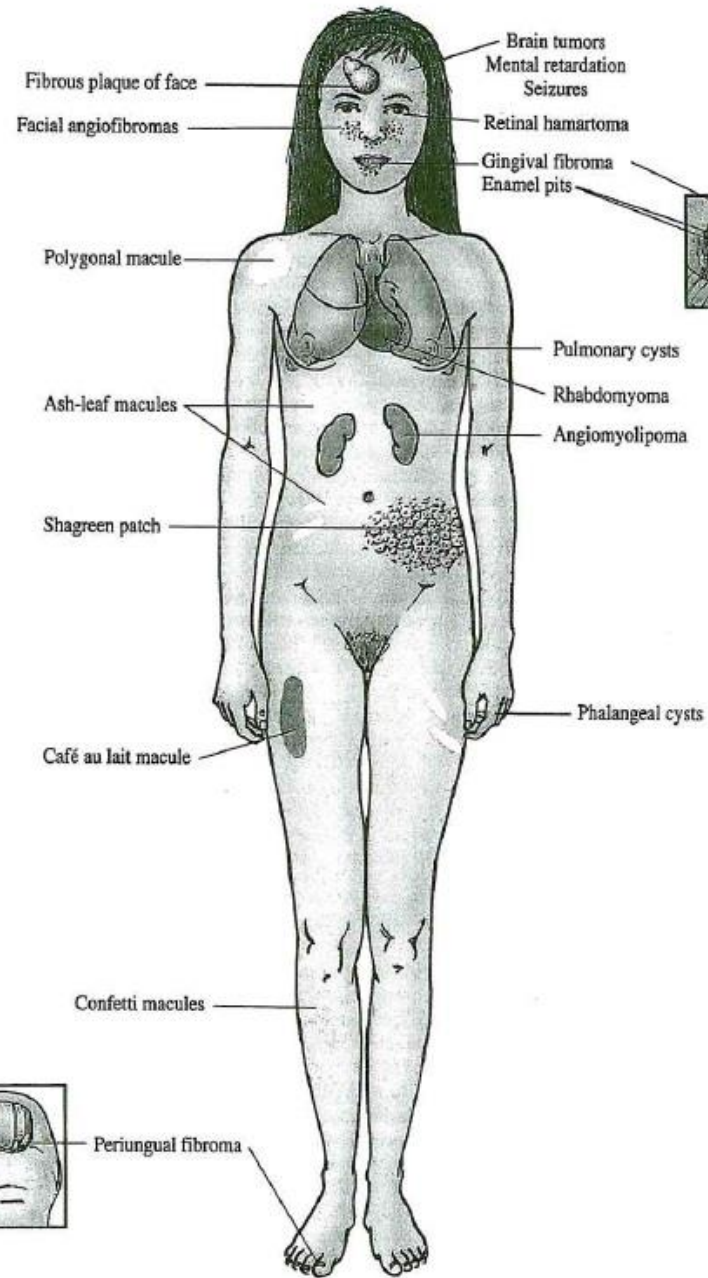
Tabela 4. Badania diagnostyczne i kontrolne w stwardnieniu guzowatym. *Domańska-Pakieła D., Kotulska K., Jóźwiak S.: Stwardnienie guzowate: postępy w diagnostyce i leczeniu. [3]*

Narząd lub objawy kliniczne	Badania diagnostyczne	Wskazania
Zmiany w mózgu	TK lub MR mózgu	Potwierdzenie diagnozy Podejrzenie SEGA Najczęściej co 1–3 lata u dzieci, rzadziej u dorosłych Zawsze w przypadku pojawienia się napadów padaczkowych po okresie dobrej kontroli napadów
Padaczka	EEG	U wszystkich dzieci poniżej 2 r.ż. przed wystąpieniem padaczki seryjne badania EEG Częstość badań EEG zależy od przebiegu padaczki W wątpliwych przypadkach konieczne może być vEEG
Rozwój psychoruchowy	Ocena rozwoju w stosunku do wieku pacjenta	W momencie stawiania diagnozy Przed pójściem do szkoły
Skóra	Dokładne badanie fizykalne z użyciem lampy Wooda	Potwierdzenie diagnozy
Oczy	Badanie dna oka	Potwierdzenie diagnozy W zależności od indywidualnych wskazań
Serce	Echokardiografia	Potwierdzenie diagnozy, szczególnie u najmłodszych pacjentów Objawy wskazujące na obecność guza serca W momencie stawiania diagnozy jako badanie rutynowe
	EKG	Arytmia Przed zabiegami chirurgicznymi
Płuca	TK klatki piersiowej	U młodych bezobjawowych kobiet- jednorazowo U kobiet z objawami klinicznymi LAM – co 6–12 miesięcy
	Badania czynnościowe płuc	U kobiet z objawami klinicznymi LAM co 6–12 miesięcy
Nerki	USG jamy brzusznej	U wszystkich pacjentów w momencie stawiania diagnozy U dzieci starszych i dorosłych co 1–3 lata U dzieci z wielotorbielowatością nerek
	Badania wydolności nerek	U dorosłych ze znacznie zniszczonymi nerkami

TSC

Skin

Associated Findings



Choroba Sturge'a-Webera

(Naczyniakowatość mózgowo-trzewna)

- Częstość występowania 1:20 000 - 50 000
- $m=k$
- W Polsce szacuje się na ok. 800 osób
- Objawy widoczne po urodzeniu (naczyniak płaski)
- Drgawki w 1-2rż

Genetyka

- Dotychczas nie znaleziono genu odpowiedzialnego za nieprawidłowości
- Dziedziczenie sporadyczne
- Diagnostyka genetyczna i prenatalna – aktualnie niemożliwa
- W 2013r. ukazało się doniesienie wskazujące na mutację R183Q genu GNAQ na chromosomie 9q21

Choroba Sturge'a-Webera

(Naczyniakowatość mózgowo-trzewna)

Charakterystyczna triada objawów:

1. **Naczyniak płaski twarzy** o typie *port-wine stain* - obszar skóry unerwiany przez oczną gałąź nerwu trójdzielnego, bądź cały nerw (15% obustronnie lub poza twarzą)
2. **Naczyniakowatość opon mózgowo-rdzeniowych** - obejmuje okolicę ciemieniową i potyliczną tej samej strony ciała co naczyniak na twarzy, jest jednostronna (w 85% przypadków)
3. **Jaskra** — po stronie naczyniaka (występuje u 30-71%)

Choroba Sturge'a-Webera

(Naczyniakowatość mózgowo-trzewna)

wg Skali Roacha bazującej na objawach wydzielono 3 typy choroby:

- Typ I – klasyczny **naczyniak twarzy i opon** miękkich; może wystąpić **jaskra**. (najczęstszy)
- Typ II – **naczyniak twarzy**, bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego; może wystąpić **jaskra**.
- Typ III – izolowana **naczyniakowatość opon** miękkich; jaskra nie występuje. (najrzadszy)

Choroba Sturge'a-Webera (Naczyniakowatość mózgowo-trzewna)

Zmiany skórne - Naczyniak płaski:

- W typie I naczynia głównie w zakresie unerwienia V1, rzadko też V2 i V3
- Gdy naczyniak zajmuje górną powiekę, ma obustronną lokalizację i rozszerza się poza obszar unerwienia gałęzi V1 → większe ryzyko objawów neurologicznych i oftalmologicznych
- Jednostronna (63%), zajęcie całej twarzy (17%)



malformacje naczyniowe mogą także występować w:

- oku, jamie ustnej, gardle, nosie



Choroba Sturge'a-Webera

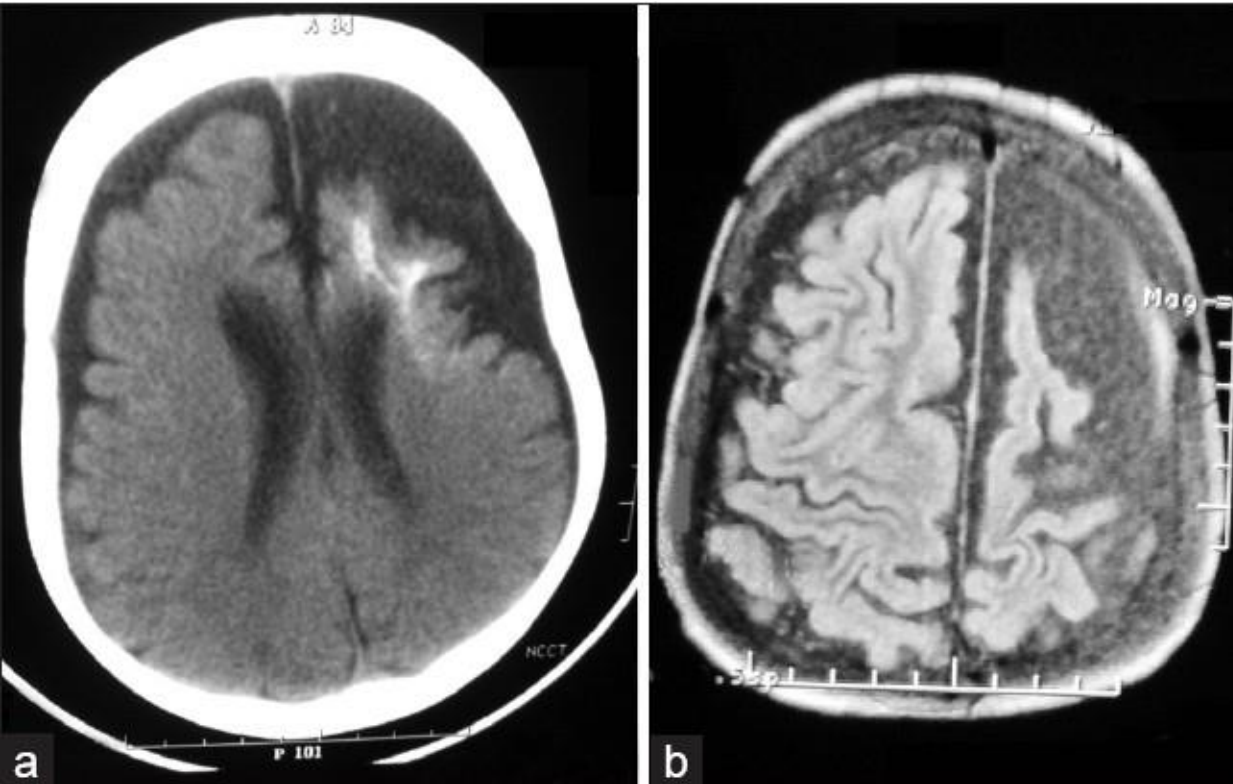
(Naczyniakowatość mózgowo-trzewna)

Naczyniaki opony miękkiej

- występują u 10-20% z manifestacją skórą
- Głównie jednostronne, w tylnych częściach mózgu
- Obustronnie w 14% → wcześniejsze i częstsze napady padaczkowe, gorsze rokowanie
- **nie stwierdzono związku pomiędzy rozległością zmian skórnych a stopniem uszkodzenia mózgu**
- deficyty neurologiczne u dzieci narastają z wiekiem, natomiast u dorosłych pojawiają się punktowo. Mogą pojawiać się nagle w wyniku epizodów niedokrwienych związanych z padaczką, migreną czy nawet drobnym urazem, stąd u dzieci z ZSW należy unikać aktywności mogących wiązać się z uderzeniem głową, a u dzieci z padaczką lekooporną należy wziąć pod uwagę operację.
- **najczęstsze przyczyny zgonów (krwawienie śródczaszkowe)**

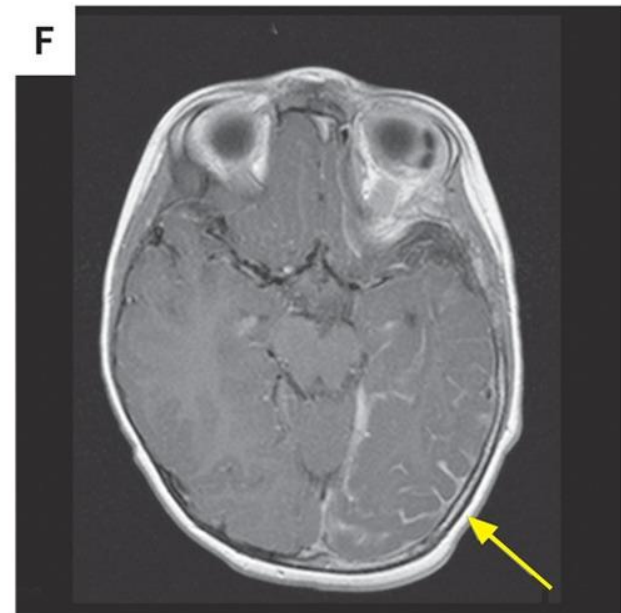
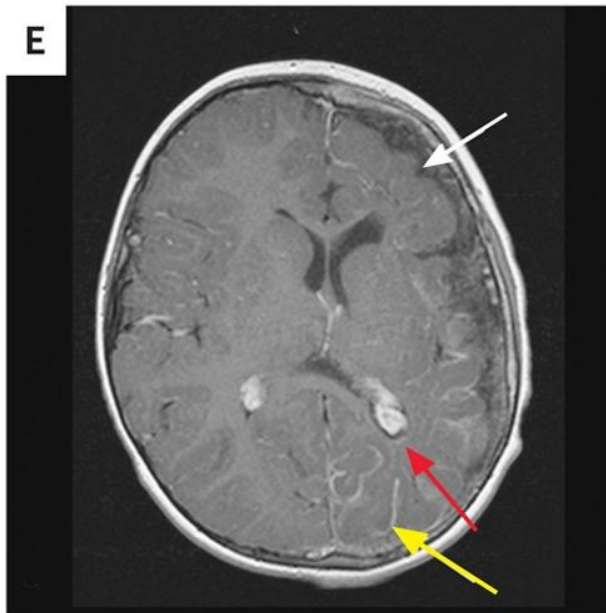
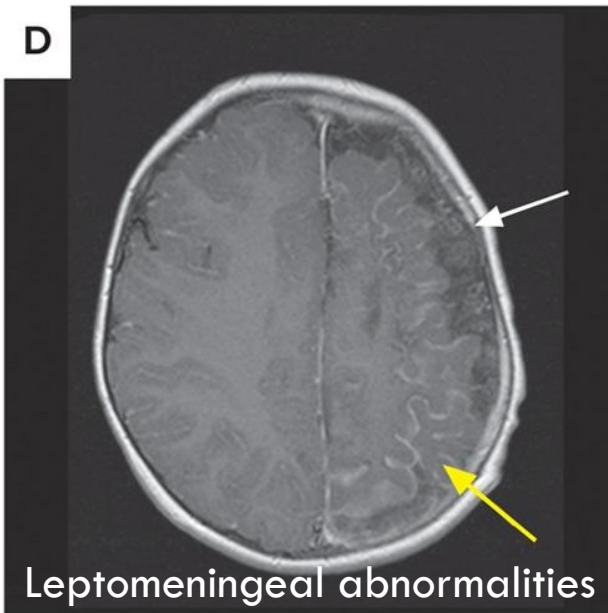
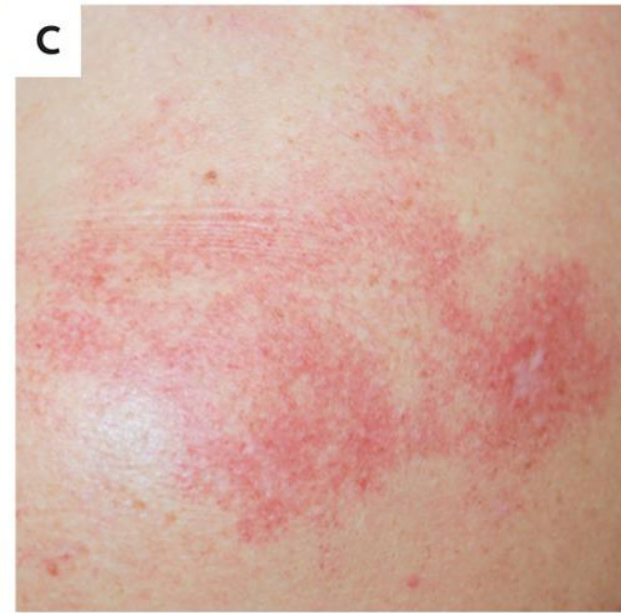
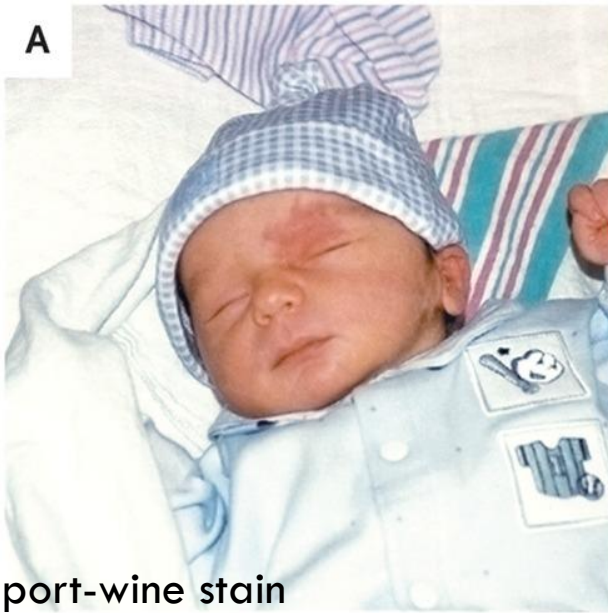
Dodatkowo występują zmiany zanikowe, zwapnienia mózgu

Choroba Sturge'a-Webera (Naczyniakowatość mózgowo-trzewna)



- (a) Atrophy in both the hemispheres along with gyral calcification of the left side
- (b) leptomeningeal angiomas and enlarged choroid plexus

Choroba Sturge'a-Webera



Choroba Sturge'a-Webera

(Naczyniakowatość mózgowo-trzewna)

Objawy neurologiczne

- ❑ **Padaczka (75-90%)** – u niemowląt 80%, do 5rż 95%. Napady pod postacią ogniskowych ruchowych, mioklonicznych, atonicznych, czy zgięciowych (z.Westa), a nawet stan padaczkowy (u 50% z niedowładem ponapadowym i ubytkiem pola widzenia)
- ❑ im większe zajęcie mózgu (półkuli), tym wcześniejszy początek napadów padaczkowych
- ❑ jeśli w EEG nie stwierdza się czynności napadowej, a co za tym idzie nie można wykluczyć przyczyny niedokrwiennej objawów, to należy podać **aspirynę (3mg/kg)**
- ❑ **Opóźnienie rozwoju psychoruchowego (50-75%)**
- ❑ **Bóle głowy**, w tym **migrenowe (28%)** mogące trwać do kilku dni
- ❑ **Zaburzenia poznawcze (83%)** – im wcześniej napady tym cięższe i tym większe opóźnienie intelektualne
- ❑ **Epizody niedokrwienne** - niedowłady połowicze (do 60%) lub ubytki pola widzenia, trwające od kilku dni do kilku miesięcy
- ❑ **Zaburzenia depresyjne, zaburzenia hiperkinetyczne, zaburzenia opozycyjno-buntownicze, zaburzenia zachowania**

Choroba Sturge'a-Webera

(Naczyniakowatość mózgowo-trzewna)

Zaburzenia okulistyczne

- **Jaskra** (30-60%), częściej gdy zajęta górna i dolna powieka przez naczyniak płaski, bardzo rzadko po stronie przeciwnej niż zmiana skórna. Powikłania: krótkowzroczność, różnowzroczność (anisometropia), zleniwego oka (amblyopia), zez, ubytki pola widzenia, zmiany degeneracyjne, siatkówki, odwarstwienia siatkówki, utraty wzroku
- **niedowidzenie połowicze** (atrofia korowa po tej samej stronie), dziecko jako początkowy objaw może przechylać głowę by wyrównać ubytek
- **heterochromia tęczówki**
- **kręty przebieg naczyń siatkówki** z czasem obecnymi połączeniami tętniczo-żylnymi
- **Naczyniaki** powiek, spojówki, twardówki, naczyniówki

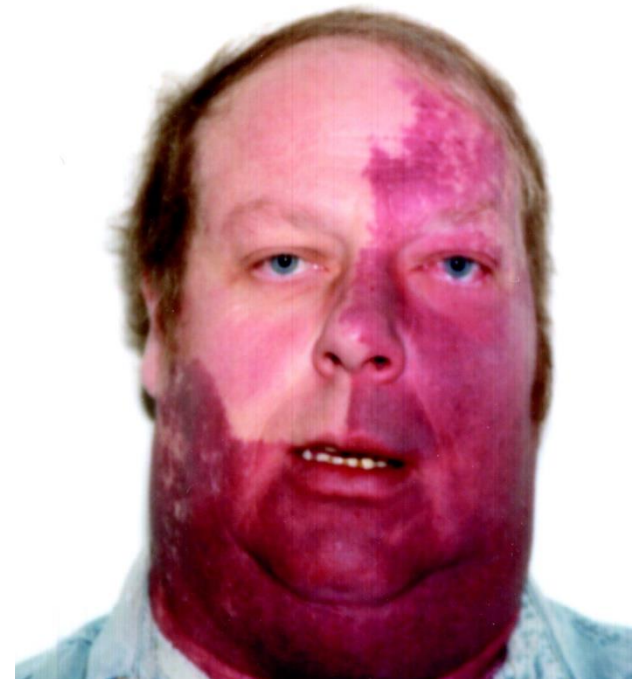
Choroba Sturge'a-Webera (Naczyniakowatość mózgowo-trzewna)

Zaburzenia otolaryngologiczne

- Częstsze infekcje zatok i ucha
- Obturacyjny bezdech senny (hipertrofia tkanek twarzy)

Zaburzenia endokrynologiczne

- Hipertyreoza
- Niedobory GH (prawdopodobnie przez LPP → ośrodkowy niedobór GH)



Choroba Sturge'a-Webera

(Naczyniakowatość mózgowo-trzewna)

Diagnostyka

Naczyniak na twarzy w zakresie unerwienia n.V1? → **neuroobrazowanie**

- **TK** – zwapnienia wzdłuż zakrętów mózgu, mogą nie być obecne w pierwszych latach życia
- **MR z kontrastem** – badanie z wyboru. Nieprawidłowy drenaż żylny, rozszerzenie żył przezrdzeniowych i podwyściółkowych oraz nieprawidłowe wzmocnienie opony miękkiej związane z naczyniakiem opon miękkich, zmniejszenie objętości mózgu, jednostronne powiększenie zwoju naczyniówkowego
- **SPECT** (tomografia emisyjna pojedynczych fotonów) - obrazowanie potencjalnie epileptogennych rejonów w korze podczas diagnostyki pacjentów z padaczką lekooporną pod kątem operacji resekcyjnej

Choroba Sturge'a-Webera

(Naczyniakowatość mózgowo-trzewna)

Diagnostyka

EEG

- Asymetria zapisu, czynność bioelektryczna mózgu o obniżonej amplitudzie i zwolnionym rytmie podstawowym
- Asymetria wyraźniejsza wraz z postępem zmian zanikowych mózgowia
- Ogniskowe wyładowania znad zajętej półkuli, rzadko z przeciwnej
- Różnicowanie migren i epizodów niedokrwiennych od napadów padaczkowych
- asymetria widoczna w EEG koreluje ze stopniem klinicznej niepełnosprawności u dzieci i dorosłych ze zdiagnozowanym ZSW

Choroba Sturge'a-Webera

(Naczyniakowatość mózgowo-trzewna)

Tab. I. Lista czynników związanych z gorszym rokowaniem w ZSW [na podstawie 5, 7] *The list of factors related to worse prognosis in SWS*

Czynnik <i>Factor</i>	Skutki działania czynnika <i>Consequences due to the action of factor</i>
Młody wiek podczas pierwszego napadu	Pierwszy napad poniżej 6. m.ż. związany był z cięższym niedowładem połowicznym w późniejszym wieku
2. Obecność wielu rodzajów napadów padaczkowych	Wiąże się z trudnością opanowania napadów
3. Zła odpowiedź na leczenie padaczki	Wiąże się z gorszym funkcjonowaniem umysłowym dziecka
4. Występowanie zmian naczyniowych obustronnych	Normalne funkcje poznawcze tylko w 10% przypadków
5. Ciężkie zmiany naczyniowe jednostronne	Duży stopień i rozległość zaniku mózgu

Choroba Sturge'a-Webera

(Naczyniakowatość mózgowo-trzewna)

Zalecane badania okresowe

- TK/MR głowy
- Opieka okulistyczna, pomiar ciśnienia śródgałkowego (IOP - intraocular pressure) – min. 1 x/rok (ryzyko jaskry)
- Opieka psychologiczna
- Opieka dermatologiczna, w tym laseroterapia z powodu powiększania się naczyniaków skórnych z tworzeniem ekstazji (rozszerzeń)
- Opieka neurologiczna we wczesnych latach życia – dobra kontrola napadów padaczkowych → lepszy rozwój

Choroba Sturge'a-Webera

(Naczyniakowatość mózgowo-trzewna)

Leczenie

- Brak leczenia przyczynowego
- Wielokierunkowe leczenie objawowe
- Aspiryna w niskich dawkach stosowana jest w profilaktyce zastoju żylnego oraz incydentów zakrzepowych
- Wczesne włączanie leczenia przeciwpadaczkowego
- Dieta ketogenna i dieta atkinsa przy padaczkach lekoopornych

Tab. II. Objawowe leczenie ZSW *The symptomatic treatment in SWS*

Naczyniaki twarzy (port-wine stains)	Poddawane są laseroterapii. Rekomendowane jest wykonywanie tej procedury już w okresie niemowlęcym ze względu na lepszą odpowiedź terapeutyczną [19]. Laseroterapia jest skuteczną metodą, wymaga jednak częstego powtarzania. W leczeniu stosowane są kortykosteroidy, interferon alfa czy winkrystyna, aby zapobiegać rozrostowi naczyniaka [20]. Stosowanie propranololu może indukować zanik naczyniaka skórniego [21].
Rozlane naczyniaki naczyniówki (DCH)	Mogą być poddawane radioterapii lub terapii fotodynamicznej. Fotokoagulacja laserowa charakteryzuje się istotnie mniejszą skutecznością [22]. Wiele doniesień podkreśla skuteczność terapii propranololem w zmniejszaniu ryzyka powikłań DCH. W badaniu Thapa i Shields stosowanie propranololu w dawce 60 mg 2 razy dziennie przez miesiąc u pacjenta z DCH przyniosło poprawę w zakresie zmniejszenia wielkości naczyniaka naczyniówki [23].
Jaskra	Jest leczona tymololem oraz analogiem prostaglandyny F2 α w postaci kropli do oczu, które zmniejszają produkcję płynu wewnątrzgałkowego [24, 25]. Podejmowane są również zabiegi chirurgiczne mające umożliwić odpływ płynu z gałki ocznej i obniżenie ciśnienia [26]. Jednym z rzadkich powikłań stosowania topiramatu u dzieci z padaczką jest występowanie jaskry zamkniętego kąta przesączenia. W przypadku jaskry należy rozważyć wykorzystanie innego leku przeciwpadaczkowego.
Napady padaczkowe	Intensywna kontrola napadów obejmuje przewlekłe włączenie leków przeciwpadaczkowych już od wystąpienia pierwszego epizodu padaczki w życiu pacjenta z ZSW z dostosowywaniem, co kilka miesięcy, dawki leku w zależności od wagi [27]. Jeśli napady padaczkowe nie są dobrze kontrolowane, należy rozważyć inne metody leczenia, takie jak hemisferektomia, ogniskowa resekcja czy stymulacja nerwu błędnego. Odnotowano również, że okskarbazepina i karbamazepina pogarszają przebieg padaczki miokloniczno-astatycznej, a także występowanie napadów śmiechu (gelastic seizures) u dzieci z ZSW [2].
Migrenopodobne bóle głowy	Rozpoczynają się zwykle na wczesnym etapie ZSW. Ankieta przeprowadzona w grupie dorosłych pacjentów z migreną w ZSW pokazuje, że skutecznym leczeniem w tej grupie są tryptany [28]. W profilaktyce bólów głowy u dzieci należy rozważyć kwas walproinowy lub gabapentynę, jeśli leki te równocześnie mogą zapobiegać napadom padaczkowym i migrenie.
Epizody niedokrwienne	Są częstym zjawiskiem w ZSW. Objawiają się przejściowymi deficytami neurologicznymi, które mogą trwać od kilku dni do kilku tygodni. Niskie dawki aspiryny stosowane w kilku grupach pacjentów wykazały zmniejszenie częstości występowania oraz ciężkości przebiegu epizodów niedokrwiniennych oraz napadów padaczkowych [29, 30]. Może to potwierdzać naczyniopochodny charakter napadów w ZSW.

Choroba Sturge'a-Webera

(Naczyniakowatość mózgowo-trzewna)

Skin

Associated Findings

