

CO TO JEST STWARDNIENIE GUZOWATE (TSC)

Stwardnienie Guzowate (Tuberous Sclerosis Complex) jest chorobą genetyczną, wywołaną przez mutację jednego z dwóch genów-TSC1, położonego na chromosomie 9, lub-TSC2, położonego na chromosomie 16.

W 60% przypadków tej choroby mutacje genów następują sporadycznie, jako tzw. „świeże mutacje”. Pozostałe 40% jest rezultatem dziedziczenia wadliwych genów.

Szacuje się, że około milion ludzi na świecie jest dotkniętych TSC, w tym ok. 7,000 w Polsce.

Prawdopodobieństwo przekazania choroby potomstwu, jeśli jeden z rodziców jest nosicielem wadliwego genu, wynosi 50%.

Oba geny TSC są genami hamującymi rozrost nowotworów. Uszkodzenie któregośkolwiek z nich prowadzi do powstawania guzów w różnych narządach.

Stwardnienie Guzowate jest chorobą wielonarządową.

Guzy i charakterystyczne zmiany występują najczęściej na skórze, w mózgu, w nerkach, w sercu, w oku, w płucach; rzadziej w wątrobie, w trzustce, w narządach rozrodczych i w kościach.

Choroba może mieć przebieg łagodny, umiarkowany lub ciężki nawet w obrębie jednej rodziny. W zachorowaniach rodzinnych, obie mutacje genów-TSC1 i TSC2- występują z podobną częstotliwością. W zachorowaniach sporadycznych przeważają mutacje genu TSC2 (4:1).

Jak wykazały ostatnie badania, mutacja genu TSC2 wiąże się z cięższym przebiegiem choroby



Centralny Układ Nerwowy:

- guzki podwysięciótkowe (SEN)
- guzki korowe i podkorowe (tubers)
- podwysięciótkowy gwiaździatek olbrzymiokomórkowy (SGCT, SEGA)
- napady padaczkowe
- upośledzenie umysłowe
- autyzm



Oczy:

- hamartoma (guz utworzony z tej samej tkanki co dany organ) i odbarwienia siatkówki



Płuca:

- naczyniomięśniakowatość chłonna (LAM)



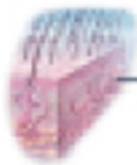
Nerki:

- naczyniakomięśniakotłuszczaki (AML)
- torbiele
- złośliwe gruczolaki, rak nerki jasnokomórkowy



Serce:

- mięśniaki prążkowano-komórkowe

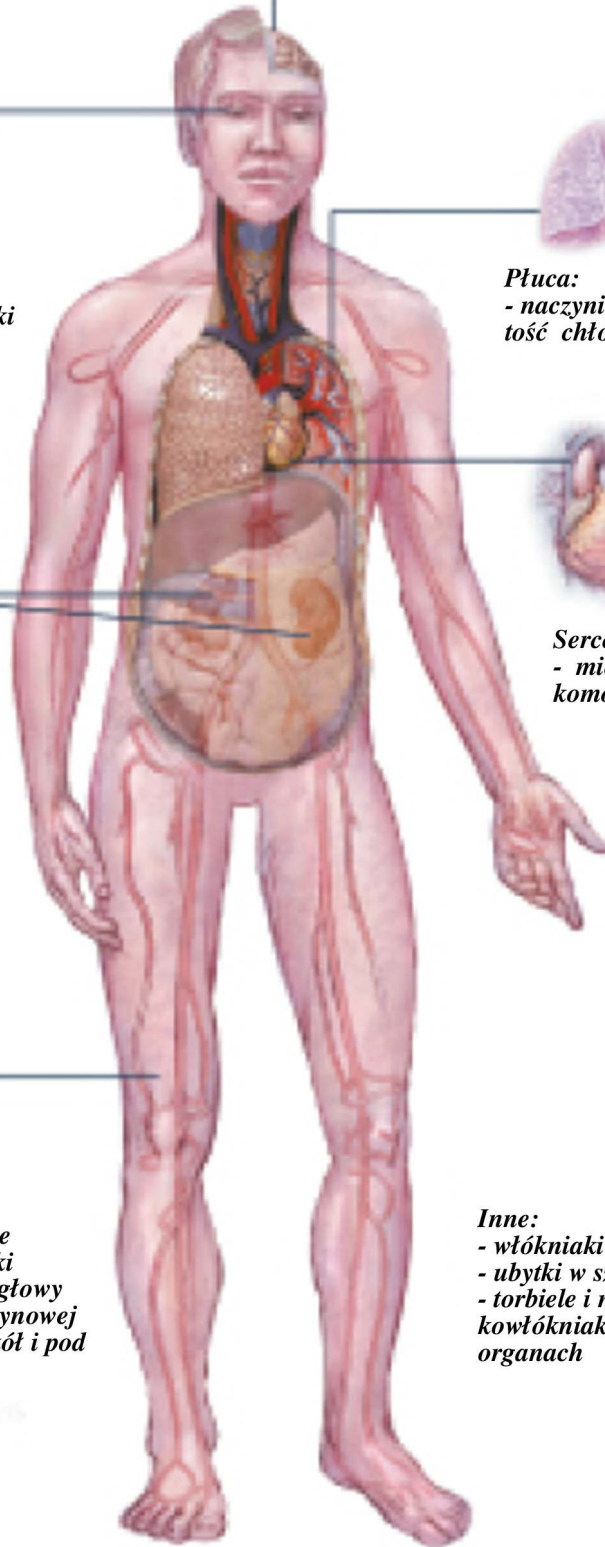


Skóra:

- znamiona bezbarwne
- naczyniakowłókniaki
- twarz, czoło, skóra głowy
- obszary skóry szagrynowej
- małe włókniaki wokół i pod paznokciami

Inne:

- włókniaki dziąseł
- ubytki w szkliwie zębów
- torbiele i naczyniakomięśniakowłókniaki w innych organach



1. CENTRALNY UKŁAD NERWOWY

Przeważająca większość chorych ma co najmniej jeden rodzaj zmian w mózgu:

Guzy Mózgu :

Guзки Korowo-Podkorowe – odpowiedzialne za rozwój padaczki; wykrywalne przez RM (rezonans magnetyczny) mózgu; trudne do wykrycia u noworodków.

Guзки Podwyściółkowe - umiejscowione na obrzeżu komórek bocznych mózgu; z czasem wapnieją; są dobrze widoczne w badaniu TK (tomografii komputerowej).

Podwyściółkowe Gwiazdki Olbrzymiokomórkowe (SGCT, SEGA)- rozwijają się w późnym dzieciństwie, u nastolatków i we wczesnej młodości, u 15% chorych; prawdopodobieństwo rozwoju guza znacznie maleje po 25-tym roku życia. Rozrastający się guz blokuje przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego, powodując wzrost ciśnienia śródczaszkowego. Objawy charakterystyczne dla tego procesu to: nudności, wymioty, bóle głowy, zmiany zachowania i nastrojów, brak apetytu.
Leczenie: chirurgiczne; farmakologiczne za pomocą nowego leku –Votubia (everolimus).

Guz jest niezłośliwy i jako taki nie powinien być poddawany radioterapii. RM (rezonans magnetyczny) pod kątem guzów SEGA, powinien być wykonany u każdego chorego zdiagnozowanego na TSC . Badanie to powinno być powtarzane co 1-3 lata. W przypadku wykrycia guza SEGA, badanie powinno być wykonywane co 3-6 miesięcy. r

Padaczka– dotyka 60%-90% chorych i jest najczęściej występującym objawem. W niemowlęctwie ma postać napadów zgięciowych.

U starszych dzieci i dorosłych napady mogą być uogólnione lub częściowo złożone. U powyżej 50% chorych padaczka jest lekooporna.

Napady spowodowane są obecnością ognisk padaczkowych.

Leczenie: leki przeciwpadaczkowe, chirurgiczna resekcja ogniska (zabieg radykalnie zmniejsza częstotliwość napadów i ciężkość przebiegu); stymulacja nerwu błędnego.

Upośledzenie Umysłowe – około 45%-60% chorych jest opóźnionych w rozwoju umysłowym w stopniu umiarkowanym lub głębokim. Stopień upośledzenia zależy od przebiegu padaczki. Wiele dzieci rozwija się normalnie do momentu wystąpienia napadów. Częste i nie dające się kontrolować napady są powodem głębokich upośledzeń.

Zaburzenia Zachowania i Problemy Psychologiczno-Psychiatryczne - towarzyszą powszechnie TSC. Najczęstsze zaburzenia to autyzm, ADHD, zachowania kompulsywno - obsesyjne, stany lękowe, depresja. Występują najczęściej u chorych, u których padaczka ujawniła się w niemowlęctwie w postaci napadów zgięciowych lub we wczesnym dzieciństwie.

2. SKÓRA

Znamiona bezbarwne – jaśniejsze plamy na skórze, często przybierające charakterystyczny kształt liścia jesionu, są zazwyczaj pierwszym widocznym objawem TSC. Występują u 90% chorych ludzi powyżej 2-go roku życia.

Obszary Skóry Szagrynowej – występują w dolnej części pleców i na karku, wyglądem przypominają powierzchnię skórki pomarańczowej. Występują u ok. 50% chorych w wieku 14-18 lat oraz u ok. 60% dorosłych.

Włókniaki Okołopaznokciowe – pojawiają się dopiero u dorosłych (70%-80%).

Guzki Twarzy Angiofibroma – małe, niezłośliwe guzki, występujące na policzkach, nosie, i podbródku (charakterystyczny motylek). Pojawiają się w wieku 4-5 lat w postaci małych, czerwonych plamek, które zwiększają się z wiekiem. Mogą też występować na czole i skórze głowy. Ma je ok. 88% dorosłych chorych.

Leczenie: laseroterapia, zamrażanie, usunięcie chirurgiczne

3. NERKI

Naczyniakomięśniakotłuszczaki (AML) – niezłośliwe, mocno ukrwione guzki. Występują u 70%-80% chorych. Pojawiają się w dzieciństwie i zwykle aż do wczesnej młodości nie stwarzają problemów. W przypadku wykrycia guzów i stwierdzenia ich wzrostu, raz w roku powinien być wykonany RM (rezonans magnetyczny) nerek. Guzy o średnicy większej niż 4cm mogą krwawić, zagrażając życiu chorego.

Funkcjonowanie nerek powinno być starannie monitorowane. Podwyższone ciśnienie krwi może być pierwszą oznaką zaburzeń. Obecność krwi w moczu i ból pleców sygnalizują poważniejsze problemy. Opieranie się jedynie na wynikach badań krwi i moczu w ocenie nerek jest niewystarczające. Często osoby ze stosunkowo dużymi guzami mają prawidłowe wyniki badań.

Naczyniakomięśniakotłuszczaki mogą być leczone metodą embolizacji, polegającą na odcięciu dopływu krwi do guza. W najbliższej przyszłości możliwe będzie leczenie farmakologiczne. Należy dążyć do uniknięcia nefrektomii kiedy tylko jest to możliwe.

Torbiele – wielu chorych ma pojedyncze torbiele na jednej lub obu nerkach. Zwykle nie mają one wpływu na funkcjonowanie nerek. W bardzo rzadkich przypadkach osoby z TSC mogą mieć wielotorbielowatość nerek prowadzącą do zaniku mięszu i w rezultacie do niewydolności nerek. Chorzy ci wymagają dokładnego monitorowania czynności nerek i ciśnienia tętniczego.

4. SERCE

Mięśniaki Prążkowanokomórkowe – występują w 47%-67% przypadków. Są to niezłośliwe guzki, które tworzą się w życiu płodowym

i osiągają największe rozmiary w momencie narodzin. Po urodzeniu guzy spontanicznie kurczą się i zanikają. Zwykle nie mają wpływu na pracę serca, choć w nielicznych przypadkach mogą powodować arytmie lub niewydolność serca. Może to być wskazaniem do leczenia chirurgicznego.

5. OCZY

Guzki Hamartoma i Odbarwienia Siatkówki – występują u niektórych chorych. Nie powodują upośledzenia czy utraty wzroku i zwykle nie wymagają leczenia.

6. PŁUCA

Zmiany LAM – występują przeważnie u kobiet. Guzki zwykle pojawiają się po osiągnięciu dojrzałości płciowej. Ich powstawanie może być związane ze zwiększoną produkcją estrogenu. Pierwsze objawy LAM to brak tchu po wysiłku fizycznym, kaszel, samoistna odma opłucnowa. Szacuje się, że około 40% chorych kobiet ma LAM. W większości przypadków postać jest łagodna lub bezobjawowa. W rzadkich przypadkach przebieg LAM jest ciężki a chory może potrzebować transplantacji płuca.

Kobiety z TSC w wieku około 18 lat powinny być poddane badaniu płuc techniką tomografii komputerowej (zwykle prześwietlenie może nie wykazać zmian). Konieczne jest regularne monitorowanie płuc.

7. JAMA USTNA

Małe Ubytki Szkliska – występują zarówno na mlecznych jak i stałych zębach u 100% chorych powyżej 11 roku życia i u 76% młodszych. Ubytki powstają na zewnętrznych i wewnętrznych powierzchniach zębów, w miejscach gdzie normalnie nie powinny się one tworzyć.

8. INNE ORGANY

Torbiele i Naczyniakomięśniakowłókniaki – mogą tworzyć się w nadnerczach, wątrobie, trzustce, na jajnikach. Zwykle nie wywołują objawów i nie wymagają leczenia.

ZDJĘCIA ILUSTRUJĄCE NIEKTÓRE ZMIANY CHOROBY





KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE DLA TSC

Objawy Duże:

1. naczyniakowłókniaki twarzy lub płaskie włókniaki czoła
2. włókniaki wokół i pod paznokciami
3. znamiona bezbarwne (więcej niż 3 plamy)
4. ogniska skóry szagrynowej
5. hamartoma siatkówki (mnogie)
6. guzki korowe mózgu
7. guzki podwyściółkowe mózgu
8. gwiaździak olbrzymiokomórkowy
9. mięśniak prążkowanokomórkowy serca (jeden lub mnogie)
10. naczyniakomięśniakowatość chłonna płuc (LAM)
11. naczyniakomięśniakotłuszczak w nerce (ALM)

Objawy Małe:

1. mnogie ubytki w szkliwie zębów
2. polipy odbytu
3. torbiele kości
4. ogniska migracji istoty białej mózgu
5. włókniaki dziąseł
6. występowanie hamartomy o poza nerkowej lokalizacji
7. zmiany w siatkówce oka
8. plamy na skórze typu "konfetti"
9. mnogie torbiele nerek

PEWNA DIAGNOZA – 2 duże objawy lub 1 duży + 2 małe

PRAWDOPODOBNA DIAGNOZA – 1 duży objaw + 1 mały objaw

MOŻLIWA DIAGNOZA – 1 duży objaw lub 2 lub więcej małych objawów

„This material copyrighted by the Tuberous Sclerosis Alliance, USA, and used by permission”.

„Ten materiał jest chroniony prawem autorskim Tuberous Sclerosis Alliance, USA, i użyty za zgodą tej organizacji”.

Więcej informacji o chorobie i leczeniu :

Postępy w diagnostyce i leczeniu :

http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_33-11-22.pdf

Wikipedia o Stwardnieniu Guzowatym :

http://pl.wikipedia.org/wiki/Stwardnienie_guzowate

Historia odkryć i badań nad SG :

<http://www.stwardnienie-guzowate.eu/download/Informacje-o-chorobie/Historia%20odkrycia%20i%20bada%20nad%20SG.pdf>