

ARTYKUŁ ORYGINALNY
ORIGINAL PAPER

Mnogie guzy serca jako biomarker stwardnienia guzowatego u dzieci poniżej drugiego roku życia

Multiple cardiac tumours as a biomarker of tuberous sclerosis complex in children below two years of age

Monika Słowińska^{1,2}, Katarzyna Kotulska-Jóźwiak¹, Krzysztof Sadowski¹,
Joanna Szymkiewicz-Dangel³, Renata Bokiniec⁴, Maria Borszewska-Kornacka⁴,
Wanda Kawalec⁵, Maria Respondek-Liberska⁶, Bożena Werner⁷, Julita Borkowska¹,
Dariusz Chmielewski¹, Sergiusz Jóźwiak^{1,2}

¹Klinika Neurologii i Epileptologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

²Klinika Neurologii Dziecięcej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

³II Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

⁴Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

⁵Klinika Kardiologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

⁶Zakład Kardiologii Prenatalnej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź, Polska

⁷Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

STRESZCZENIE

Wstęp: Stwardnienie guzowate (SG) jest uwarunkowaną genetycznie chorobą skórno-nerwową dotykającą 1 na 6000 osób. W jej przebiegu dochodzi do rozwoju mnogich, zwykle łagodnych guzów w obrębie wielu narządów. Napady padaczkowe są częstym objawem i występują u 70–90% pacjentów z SG. Padaczka w SG zazwyczaj rozwija się w pierwszych miesiącach życia i często prowadzi do wystąpienia niepełnosprawności umysłowej. W ostatnich latach podejmowane są próby prewencyjnego leczenia padaczki w przebiegu SG. Aby było to możliwe, konieczne jest wczesne rozpoznanie choroby. Najwcześniejszym możliwym do zaobserwowania objawem SG są guzy *rhabdomyoma* serca, często rozpoznawane już w okresie prenatalnym.

Cel pracy: Celem pracy była ocena i porównanie częstości rozpoznania SG u dzieci z pojedynczymi i mnogimi guzami serca.

Materiał i metody: Przeprowadzono retrospektywną analizę historii chorób 76 dzieci, które z powodu pojedynczych lub mnogich guzów serca były skierowane do Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie celem dalszej diagnostyki w kierunku SG.

Wyniki: Pojedyncze lub mnogie guzy serca były obecne u odpowiednio 14,5% oraz 85,5% dzieci. W większości przypadków (71,1%) zmiany były wykryte w okresie prenatalnym. Pewne rozpoznanie SG postawiono u 92,1% dzieci. Zaobserwowano istotną korelację między mnogimi guzami serca a pewnym rozpoznaniem SG ($p < 0,01$), które w tej grupie pacjentów było również znacząco częstsze w porównaniu z dziećmi z pojedynczymi guzami serca (95,4% vs 72,7%, $p < 0,05$).

Wnioski: Stwardnienie guzowate może być rozpoznane zarówno u pacjentów z pojedynczymi, jak i mnogimi *rhabdomyoma* serca. Występowanie mnogich zmian w sercu znacząco zwiększa jednak prawdopodobieństwo rozpoznania SG i może być traktowane jako jeden z wczesnych biomarkerów choroby.

SŁOWA KLUCZOWE:

stwardnienie guzowate, guzy serca, *rhabdomyoma*, wczesna diagnoza, padaczka.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Monika Słowińska, Klinika Neurologii Dziecięcej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 63A,
02-091 Warszawa, e-mail: monikaslowinska91@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Tuberous sclerosis complex (TSC) is a neurocutaneous disorder affecting 1 in 6,000 individuals. In the course of TSC multiple, usually benign tumours develop in many organs. Moreover, 70-90% of TSC patients develop epilepsy, mostly in the first months of life. Seizures are also associated with cognitive impairment. Recent studies showed the beneficial role of preventative antiepileptic treatment in TSC. Therefore, early TSC diagnosis is becoming pivotal for epilepsy management. Cardiac rhabdomyomas are frequent and are the earliest detectable signs of TSC. They are often revealed prenatally.

Aim of the study: To assess and compare the incidence of TSC among children with single and multiple cardiac tumours

Material and methods: A retrospective chart review was performed in 76 children with single or multiple cardiac tumours, who were referred to the Children's Memorial Health Institute for further diagnosis of TSC.

Results: Single and multiple cardiac tumours were observed in 14.5% and 85.5% of patients, respectively, and 71.1% of tumours were diagnosed prenatally. The diagnosis of TSC was established in 92.1% of children. The correlation between multiple tumours and TSC diagnosis was observed ($p < 0.01$). Moreover, in the group of children with multiple cardiac lesions TSC was diagnosed more often than in the group with single tumours (95.4% vs. 72.7%, $p < 0.05$).

Conclusions: Tuberous sclerosis complex may be diagnosed both in patients with single and multiple cardiac rhabdomyomas. However, in patients with multiple lesions TSC is confirmed significantly more often. Therefore, multiple cardiac tumours may be considered as an early biomarker of TSC.

KEY WORDS:

tuberous sclerosis complex, TSC, cardiac tumours, rhabdomyoma, early diagnosis, epilepsy.

WSTĘP

Stwardnienie guzowate (SG) (choroba Bourneville'a-Pringle'a, *tuberous sclerosis complex*) jest drugą co do częstości chorobą skórno-nerwową dotykającą 1 na 6000 osób [1]. Choroba jest spowodowana mutacją w jednym z dwóch genów: *TSC1* na chromosomie 9q34 lub *TSC2* na chromosomie 16p13.3 [1]. Geny te kodują białka, hamartynę i tuberynę tworzące kompleks wpływający hamująco na aktywność szlaku kinazy mTOR. Szlak ten reguluje podstawowe funkcje komórkowe, m.in. wzrost i proliferację [1]. Patogenna mutacja w przebiegu SG prowadzi do nadaktywności kinazy mTOR, co powoduje rozwój mnogich, łagodnych guzów (*hamartoma*) w obrębie wielu narządów i układów, m.in. w skórze, centralnym układzie nerwowym (CUN), nerkach, sercu, wątrobie, płucach [1]. Mutacja ma charakter autosomalnie dominujący i może być dziedziczona, jednakże 70% zachorowań spowodowanych jest mutacją *de novo* [1].

Obecnie rozpoznanie choroby opiera się na spełnieniu kryteriów diagnostycznych (tab. 1) [2]. Pewne rozpoznanie SG może być postawione, gdy występują co najmniej dwa duże kryteria kliniczne lub jedno duże i dwa małe. Od 2012 r. zaakceptowano również wykrycie patogennej mutacji w genie *TSC1* lub *TSC2* jako wystarczające kryterium do postawienia rozpoznania, nawet w przypadku braku objawów klinicznych [2].

Poszczególne objawy SG występują u pacjentów z różną częstością oraz pojawiają się w różnym wieku [1]. Jednym z częstszych objawów choroby, zaliczanym do dużych kryteriów diagnostycznych, są zarówno pojedyncze, jak i mnogie *rhabdomyoma* serca [2]. Pierwotne guzy serca są rzadkimi zmianami występującymi według badań autopsyjnych

u 0,2–0,27% dzieci [3]. *Rhabdomyoma* są najczęstszymi pierwotnymi guzami serca u dzieci (40–60% guzów) [3–5] oraz najwcześniejszym możliwym do wykrycia objawem SG, który często obserwowany jest już w okresie prenatalnym [2, 4]. Guzy serca występują z różną, zależną od wieku, częstością [4, 6]. Wśród dzieci z SG najwięcej guzów serca obserwowanych jest u niemowląt i dzieci do 2. roku życia, u których odsetek stwierdzanych zmian może wynosić nawet 65–83% [6, 7]. W późniejszym okresie większość guzów ulega samoistnej regresji, choć mogą się one ponownie powiększać lub pojawiać *de novo* w okresie dojrzewania, szczególnie u dziewczynek, co prawdopodobnie związane jest z wpływem estrogenów [4, 6]. Z kolei częstość rozpoznania SG u niemowląt z guzami serca wynosi 70–90% [4, 8, 9].

W ostatnich latach podejmuje się próby wczesnego, a nawet prewencyjnego leczenia przeciwpadaczkowego dzieci z SG [10, 11]. Napady padaczkowe są jednym z częstszych objawów SG i rozwijają się u 70–90% pacjentów, mając swój początek zazwyczaj ok. 4.–6. miesiąca życia [1, 10, 12]. Początek napadów jest także związany z występowaniem niepełnosprawności umysłowej – im wcześniej rozpoczynają się napady, tym mają one bardziej niekorzystny wpływ na rozwój dziecka [12, 13]. W przebiegu stwardnienia guzowatego niepełnosprawność umysłową stwierdza się u 50–60% dzieci [12, 14]. Celem wczesnego, a nawet prewencyjnego leczenia przeciwpadaczkowego jest zapobieganie rozwojowi lekoopornej padaczki oraz niepełnosprawności umysłowej [10, 11, 15]. Aby było to możliwe, konieczne jest wczesne rozpoznanie choroby, jeszcze przed wystąpieniem napadów klinicznych.

W ostatnich latach noworodki i niemowlęta z guzami serca stanowią coraz liczniejszą grupę kierowaną do dalszej diagnostyki z podejrzeniem SG. Rozpoznanie SG

TABELA 1. Kryteria diagnostyczne stwardnienia guzowatego [2]

Objawy duże
plamy odbarwieniowe (≥ 3 o średnicy ≥ 5 mm)
angiofibroma (≥ 3) lub włókniaki ciała
włókniaki okołopaznokciowe (≥ 2)
skóra szagrynowa
mnoгие hamartoma siatkówki (≥ 2)
dysplazja korowa*
guzki podwyściółkowe (SEN)
podwyściółkowy gwiazdziak olbrzymiokomórkowy (SEGA)
pojedyncze lub mnoгие rhabdomyoma serca
limfangioleiomiomatoza (LAM)**
angiomyolipoma (AML) (≥ 2)**
Objawy małe
zmiany skórne typu „confetti”
„dołkowa” hipoplazja szklwi (> 3 ogniska)
włókniaki w obrębie jamy ustnej (≥ 2)
odbarwienia siatkówki
mnoгие torbiele nerek
pozanerkowe hamartoma (guzy)
Kryterium genetyczne
• wykrycie patogenicznej mutacji w genie TSC1 lub TSC2 w materiale DNA wyizolowanym z normalnej tkanki
Pewna diagnoza: ≥ 2 duże objawy lub 1 duży i 2 małe, lub spełnienie kryterium genetycznego niezależnie od objawów klinicznych
Możliwa diagnoza: 1 duży objaw lub ≥ 2 małe objawy

*do dysplazji korowej zalicza się guzki korowe oraz linie migracyjne w istocie białej, **łączne występowanie LAM i AML jest traktowane jako jedno kryterium duże

już w pierwszych miesiącach życia, a niekiedy nawet jeszcze przed narodzinami dziecka, umożliwia prowadzenie regularnych badań skriningowych EEG (elektroencefalograficznych), a w przypadku stwierdzenia epileptogennych zmian – także rozpoczęcie leczenia przeciwpadaczkowego zgodnie z europejskimi rekomendacjami ustalonymi w 2012 r. podczas spotkania panelu ekspertów TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management [16].

CEL PRACY

Celem niniejszej pracy była ocena i porównanie częstości rozpoznania SG u dzieci z pojedynczymi i mnogimi guzami serca, które były kierowane do dalszej diagnostyki w kierunku SG.

MATERIAŁ I METODY

Przeprowadziliśmy retrospektywną analizę dokumentacji medycznej 76 dzieci urodzonych w latach 1996–2016 r.,

u których wykryto pojedyncze lub mnoгие guzy serca i które były z tego powodu kierowane do Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” (IPCZD) w Warszawie celem dalszej diagnostyki i leczenia SG.

Dokumentacja medyczna była analizowana pod kątem liczby guzów serca, czasu ich wykrycia, wieku skierowania do IPCZD oraz wieku, w jakim postawione zostało rozpoznanie SG.

Rozpoznanie było potwierdzone na podstawie kryteriów diagnostycznych przyjętych w 2012 r. podczas drugiej Międzynarodowej Konferencji Konsolidacyjnej w sprawie SG (tab. 1) [2].

Do analizy statystycznej zastosowano test Fischera oraz test korelacji Spearmana. Obliczenia przeprowadzono przy użyciu programu STATISTICA 12 oraz EXCEL 2007. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

WYNIKI

W badanej grupie ($N = 76$, w tym 34 dziewczynki – 44,7% oraz 42 chłopców – 55,3%) pojedyncze guzy serca wykryto u 11 (14,5%), zaś mnoгие u 65 (85,5%) dzieci. U 71,1% pacjentów (54/76 dzieci) guzy serca były wykryte w okresie prenatalnym. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między odsetkiem pojedynczych i mnogich zmian wykrytych przed urodzeniem ($p > 0,05$). Czas wykrycia guzów serca oraz wiek, w jakim rozpoznano SG w grupie dzieci z pojedynczymi i mnogimi guzami, przedstawiono w tabeli 2.

Średni wiek skierowania do IPCZD celem dalszej diagnostyki w kierunku SG wynosił $14 \pm 29,0$ tygodnia, mediana 4 tygodnie. Pewne rozpoznanie choroby zostało postawione u 70 z 76 dzieci (92,1%). U 26 pacjentów (26/76, 34,2%) wykonano jeszcze w życiu płodowym badanie rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu, które umożliwiło prenatalne zdiagnozowanie SG u 16 dzieci (16/76, 21,1%) na podstawie wykrycia towarzyszących guzom serca zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (guzki korowe, guzki podwyściółkowe). U pozostałych 54 pacjentów (54/76, 71,5%) chorobę rozpoznano po urodzeniu, w średnim wieku $27,5 \pm 72,9$ tygodni, mediana 5 tygodni, natomiast u 6 dzieci (6/76, 7,9%) nie potwierdzono rozpoznania SG.

Zaobserwowano również istotną statystycznie pozytywną korelację pomiędzy mnogimi guzami serca a pewnym rozpoznaniem SG ($p < 0,01$). U pacjentów z mnogimi guzami serca SG było także rozpoznawane istotnie częściej w porównaniu z dziećmi z pojedynczymi zmianami (95,4% vs 72,7%, $p < 0,05$).

U wszystkich dzieci, u których nie potwierdzono rozpoznania choroby (6/76 pacjentów, w tym 3 z pojedynczymi i 3 z mnogimi guzami w sercu), przeprowadzono też badanie skóry oraz badanie MRI mózgu, w których nie wykryto zmian charakterystycznych dla SG. Rodzaj oraz wiek, w jakim wykonano ostatnie badania kontrolne

TABELA 2. Czas wykrycia guzów serca i wiek, w jakim rozpoznano stwardnienie guzowate

	Ogółem	Dzieci z pojedynczymi guzami serca	Dzieci z mnogimi guzami serca
Liczba dzieci	76/76	11/76	65/76
	100,0%	14,5%	85,5%
Liczba dzieci, u których wykryto guzy serca w okresie prenatalnym	54/76	6/11	48/65
	71,1%	54,5%*	73,8%*
Liczba dzieci, u których wykryto guzy serca po urodzeniu	22/76	5/11	17/65
	28,9%	45,5%	26,2%
Średni wiek rozpoznania guzów serca po urodzeniu [zakres] (tygodnie)	4,8 ± 9,3 [1–35]	2,8 ± 3,0 [1–8]	5,3 ± 10,4 [1–35]
Liczba dzieci z pewnym rozpoznaniem SG	70/76	8/11	62/65**
	92,1%	72,7%***	95,4%***
Liczba dzieci z możliwym rozpoznaniem SG	6/76	3/11	3/65
	7,9%	27,3%	4,6%
Liczba dzieci z prenatalnie rozpoznaniem SG	16/76	0/11	16/65
	21,1%	0,0%	24,6%
Średni wiek postnatalnego rozpoznania SG (tygodnie)	27,49 ± 72,9	34,5 ± 31,7	26,5 ± 78,0
Mediana wieku postnatalnego rozpoznania SG (tygodnie)	6,5	20,5	4,5

SG – stwardnienie guzowate, *bez istotnej statystycznie różnicy między prenatalnie wykrytymi pojedynczymi a mnogimi guzami serca ($p > 0,05$), **istotna korelacja między pewnym rozpoznaniem SG a mnogimi guzami serca ($p < 0,01$), ***istotna statystycznie różnica między odsetkiem pewnego rozpoznania SG wśród dzieci z pojedynczymi a mnogimi guzami serca ($p < 0,05$)

TABELA 3. Rodzaj oraz czas wykonania ostatnich badań u dzieci bez potwierdzonego rozpoznania stwardnienia guzowatego

Pacjent	Guzy serca	Rodzaj badań i wiek, w którym wykonano ostatnie badanie				
		MRI centralnego układu nerwowego	Badanie skóry	Badanie obrazowe jamy brzusznej	Badanie okulistyczne	Badanie genetyczne
		tygodnie (lata)	tygodnie (lata)	tygodnie (lata)	tygodnie (lata)	
1	pojedynczy	406 (7,8)	405,3 (7,8)	–	–	–
2	pojedynczy	3 (0,1)	64,1 (1,2)	–	–	–
3	mnogie	106,4 (2,0)	106,4 (2,0)	–	–	nie wykryto mutacji
4	pojedynczy	16,7 (0,3)	40,6 (0,8)	17 (0,3)	17 (0,3)	nie wykryto mutacji
5	mnogie	38 (0,7)	44 (0,8)	38 (0,7)	–	–
6	mnogie	240,9 (4,6)	240,9 (4,6)	–	–	–

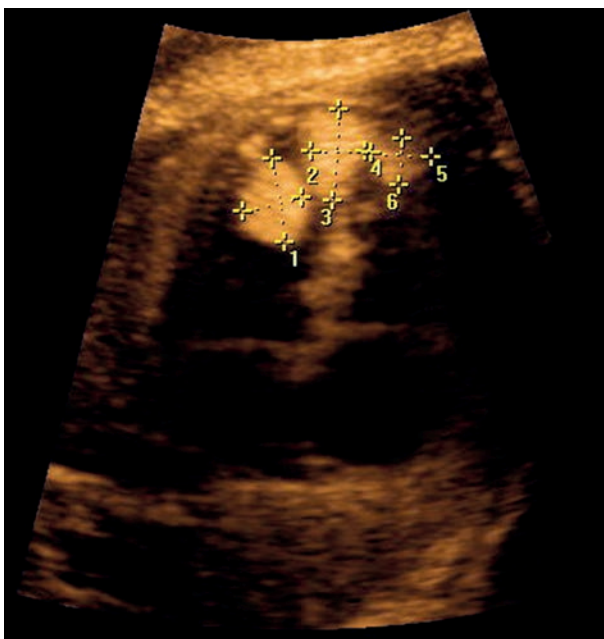
w tej grupie dzieci, przedstawiono w tabeli 3. Średni wiek wykonania ostatnich badań wyniósł odpowiednio 2 lata i 11 miesięcy dla badania skóry oraz 2 lata i 7 miesięcy dla badania MRI mózgu. U 3 dzieci wykonano także badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej (średni wiek ostatniego badania: 5,5 miesiąca), nie stwierdzając zmian w przebiegu SG. Dalsze badania kontrolne nie były prowadzone w IPCZD, ponieważ pacjenci pozostawali pod opieką innych ośrodków.

DYSKUSJA

W grupie badawczej rozpoznano SG u zdecydowanej większości dzieci (92,1%). Należy jednak podkreślić, że prawdopodobieństwo rozpoznania choroby zależy od liczby zmian w sercu i znacząco wzrasta w przypadku

mnogich guzów [8, 9]. W analizowanej grupie rozpoznanie SG było zdecydowanie częstsze u pacjentów z mnogimi guzami serca w porównaniu z dziećmi z pojedynczymi zmianami (95,4% vs 72,7%, $p < 0,05$). Podobne wyniki uzyskali w swoich badaniach Tworetzky i wsp. oraz Sciacca i wsp., którzy także rozpoznawali SG częściej u dzieci z mnogimi niż pojedynczymi guzami (odpowiednio 95% vs 23% [9] oraz 96,7% vs 50% [17]). W naszej grupie potwierdziliśmy również istotną pozytywną korelację między mnogimi guzami serca a pewnym rozpoznaniem SG ($p < 0,01$) Wyniki te sugerują, że choć nie można wykluczyć rozpoznania choroby u dzieci z pojedynczymi guzami serca, to jednak występowanie mnogich *rhabdomyoma* w ponad 95% przypadków związane jest z SG.

Większość *rhabdomyoma* zlokalizowanych jest w komorach lub w przegrodzie międzykomorowej [6,



RYCINA 1. Obraz mnogich guzów *rhabdomyoma* u płodu

Dziecko z prawidłowym przebiegiem 1. i 2. trymestru ciąży, z prawidłową biometrią i objętością płynu owodniowego, prawidłową budową serca, z lewokardią. Mnogie guzki serca (8–10 mm) zlokalizowane w okolicy koniuszka w prawej i lewej komorze serca. Obraz ze zbiorów Zakładu Kardiologii Prenatalnej ICZMP, kierownik Zakładu: prof. M. Respondek-Liberska

17]. W naszym poprzednim badaniu spośród 74 dzieci z rozpoznaniem SG i guzami serca 35% zmian było zlokalizowanych w prawej komorze, 33% w obrębie przegrody międzykomorowej, 22% w lewej komorze [6]. Pozostałe 10% zmian występowało w prawym lub lewym przedsionku [6]. Podobne wyniki uzyskali Sciacca i wsp., którzy u 33 pacjentów z guzami serca wykryli łącznie 205 zmian zlokalizowanych najczęściej w obrębie przegrody międzykomorowej (36,6%), lewej (28,3%) oraz prawej komory (22%) [17].

Większość *rhabdomyoma* nie powoduje objawów klinicznych, aczkolwiek niekiedy mogą być one przyczyną zaburzeń rytmu serca, zarówno pochodzenia przedsionkowego, jak i komorowego, oraz niewydolności serca i szmerów sercowych [4, 6, 17]. Ponadto w badaniu Shepherd i wsp. guzy serca były najczęstszą przyczyną zgonu wśród dzieci z SG poniżej 10. roku życia [18]. W naszym poprzednim badaniu guzy serca były bezobjawowe u 45 z 74 dzieci (61%). U pozostałych pacjentów występowała niewydolność serca (5,4%), arytmia (23%) oraz słyszalny szmer nad sercem (14,9%) [6]. Zaburzenia rytmu serca były pochodzenia zarówno przedsionkowego (12/17, 70,6%), jak i komorowego (5/17, 29,4%), a 4 dzieci (4/17, 23,5%) wymagało leczenia antyarytmicznego [6]. Spośród grupy dzieci wymagających leczenia u 3 pacjentów arytmia ustąpiła z czasem wraz z regresją guzów. Ostatnie dziecko zmarło z powodu licznych i dużych guzów zlokalizowanych zarówno w komorach, jak i przedsionkach, powodujących zaburzenia rytmu oraz niewydolność serca.

Guzy serca są również najwcześniejszym możliwym do wykrycia objawem SG [2, 4]. Można je uwidocznic już

w okresie prenatalnym, zwykle od ok. 20. tygodnia ciąży, podczas badania USG serca płodu [4, 6, 8]. W ostatnich latach znacząco wzrasta liczba prenatalnie rozpoznawanych zmian [4]. W Polsce dość powszechnie prowadzone są badania prenatalne u kobiet ciężarnych. Około 20.–22. tygodnia ciąży płód oceniany jest pod kątem występowania wad, w tym wad budowy serca. U większości przedstawianych w pracy dzieci guzy wykryte były w wyniku rutynowych badań ultrasonograficznych prowadzonych w czasie ciąży. Zdarza się również, że w niektórych rodzinach jeden z rodziców jest chory na SG, co stanowi dodatkowe wskazanie do pogłębienia diagnostyki płodu pod kątem SG. Na rycinie 1 zaprezentowano zdjęcie mnogich guzów serca wykrytych w okresie prenatalnym. W analizowanej grupie badawczej guzy serca wykryto przed urodzeniem u ponad 2/3 dzieci (71,1%). W czasie ciąży guzy mogą nie powodować żadnych objawów lub mogą być przyczyną m.in. zaburzeń rytmu serca, obrzęku płodu, wysiękowego zapalenia osierdzia [4]. Zamiany mogą się powiększać w drugiej połowie ciąży, dlatego zaleca się ich monitorowanie również w trzecim trymestrze [4, 19].

Wykrycie guzów jeszcze w okresie płodowym stwarza możliwość wykonania prenatalnego badania MRI mózgu dziecka i ewentualne rozpoznanie SG jeszcze przed urodzeniem, co umożliwia wczesne objęcie matki oraz dziecka opieką specjalistyczną i skierowanie ich do ośrodka referencyjnego. Dodatkowo prenatalne badanie MRI w porównaniu z badaniem wykonywanym po urodzeniu nie wymaga sedacji dziecka ani matki [20]. Zazwyczaj badanie to wykonywane jest w trzecim trymestrze ciąży, ale opisano również wykrycie patologicznych zmian już w 21. tygodniu ciąży [21]. W badanej grupie 26 dzieci (26/76, 34,2%) miało wykonane prenatalne badanie MRI i u ponad połowy pacjentów z tej grupy (16/26, 61,5%) wykryto zmiany pozwalające na rozpoznanie SG jeszcze przed urodzeniem. W badaniach Jurkiewicz i wsp. oraz Mühler i wsp. w prenatalnym badaniu MRI zmiany charakterystyczne dla SG (guzki korowe i podkorowe oraz guzki okołokomorowe) wykryto u odpowiednio 5 z 7 (71,4%) [22] oraz 2 z 6 (33,3%) [23] dzieci z guzem/guzami serca. Spośród pozostałych 10 dzieci w naszej grupie badawczej, u których nie stwierdzono prenatalnie zmian w CUN, u 8 SG rozpoznano po urodzeniu, a u 2 dzieci nie potwierdzono rozpoznania choroby. Należy zatem podkreślić, że choć prenatalne badanie MRI mózgu może być przydatnym narzędziem do bardzo wczesnego potwierdzenia choroby, to jednak prawidłowy wynik nie wyklucza rozpoznania SG i brak zmian w CUN powinien być zawsze zweryfikowany w postnatalnym badaniu MRI.

W ostatnich latach wczesne ustalenie diagnozy staje się także kluczowe dla prób wczesnego, a nawet prewencyjnego leczenia padaczki, która bardzo często wiąże się z występowaniem opóźnienia rozwoju psychoruchowego lub umysłowego [10–12, 14, 16]. Obecnie strategia prewencyjnego leczenia przeciwpadaczkowego celem zapo-

biegania rozwojowi lekoopornej padaczki oraz niepełnosprawności umysłowej jest jednym z przedmiotów badań międzynarodowego i wielośrodkowego projektu 7 Programu Ramowego Unii Europejskiej – EPISTOP, koordynowanego przez IPCZD [11]. W ramach projektu leczenie wigabatryną jest rozpoczynane u dzieci poniżej 2. roku życia, u których występują napadowe zmiany w zapisie EEG jeszcze przed napadami klinicznymi [11]. W naszym poprzednim badaniu w grupie dzieci w wieku 24 miesięcy leczonych według modelu prewencyjnego uzyskano lepszą kontrolę napadów padaczkowych, mniejszy odsetek pacjentów był też dotknięty niepełnosprawnością umysłową, a jej stopień był mniejszy w porównaniu z dziećmi leczonymi według standardowego postępowania [10]. Pozytywne rezultaty tej strategii znalazły swoje odzwierciedlenie również w europejskich rekomendacjach leczenia padaczki w przebiegu SG, zgodnie z którymi zaleca się rozpoczęcie leczenia wigabatryną u pacjentów do 2. roku życia, u których w zapisie EEG obecne są zmiany napadowe, nawet jeśli nie występują napady kliniczne [16].

Z tego względu guzy serca jako najwcześniejszy możliwy do wykrycia przejaw SG stają się bardzo ważnym objawem, którego wykrycie, a następnie skierowanie dziecka do dalszej diagnostyki może znacząco wpłynąć na rokowanie. Należy zatem podkreślić, że diagnostyka w kierunku SG powinna być przeprowadzona u wszystkich dzieci z guzami serca, a w szczególności gdy występują mnogie zmiany, które w ponad 95% przypadków związane są z SG i mogą być traktowane jako wczesny biomarker choroby. Biomarkerem określa się każdy obiektywnie mierzalny czynnik będący wskaźnikiem procesów biologicznych, patologicznych lub odpowiedzi na interwencję terapeutyczną [24]. Mnogie guzy serca jako wczesny biomarker SG mają znaczenie przede wszystkim u niemowląt i dzieci poniżej 2. roku życia. W przypadku większości objawów SG częstość ich występowania wśród pacjentów wzrasta wraz z wiekiem [1, 7], guzy serca stanowią zaś wyjątek i w największym odsetku obserwuje się je u niemowląt i dzieci poniżej 2. roku życia [6, 7]. U wszystkich dzieci w naszej grupie guzy serca były zdiagnozowane przed ukończeniem 1. roku życia, z czego u 71,1% w okresie prenatalnym (tab. 2). W późniejszym okresie większość zmian ulega samostnej całkowitej lub częściowej regresji i mogą one być niewykrywalne w kolejnych badaniach echokardiograficznych lub też zmiany pierwotnie mnogie mogą być z czasem widoczne jako pojedyncze guzy [6, 7]. U dzieci starszych z pojedynczymi guzami należy więc dokładnie prześledzić poprzednie wyniki badań, czy nie stwierdzono w przeszłości mnogich zmian w sercu, a w przypadku braku wcześniejszej diagnostyki należy również zachować wzmożoną czujność, ponieważ ze względu na opisaną powyżej tendencję do regresji zmiany obserwowane jako pojedyncze mogły być pierwotnie mnogimi guzami.

Ponadto, z uwagi na bardzo zróżnicowany przebieg SG oraz pojawianie się większości objawów choroby wraz

z wiekiem, guzy serca mogą być przez długi czas jednym objawem SG [25, 26]. W IPCZD opisaliśmy przypadek 6-letniego chłopca, u którego prenatalnie rozpoznano mnogie guzy serca i nie obserwowano innych objawów SG, a u którego ostateczną diagnozę SG postawiono na podstawie wyniku badania genetycznego [25, 26]. Późniejsze badanie obrazowe CUN wykazało obecność okołokomorowych guzków podwysciółkowych (wcześniejsze badanie obrazowe CUN nie było wykonane ze względu na brak objawów neurologicznych) [25, 26]. Należy zatem dodatkowo podkreślić znaczenie prowadzenia regularnych, długofalowych badań kontrolnych i obserwacji dziecka, nawet jeśli w okresie niemowlęcym nie zaobserwowano innych poza guzami serca (w szczególności mnogimi) zmian pozwalających na rozpoznanie SG.

OGRANICZENIA BADANIA

Przedstawiona praca ma charakter retrospektywny. Ponieważ jej celem było określenie przydatności rozpoznania guzów serca w diagnostyce stwardnienia guzowatego, autorzy nie przeprowadzili w niej analizy objawów i przebiegu klinicznego guzów serca. Może to być przedmiotem kolejnego wielośrodkowego doniesienia. Informacje te zostały jednak uzupełnione danymi literaturowymi.

WNIOSKI

W świetle obecnie prowadzonych badań oraz rekomendacji dotyczących wczesnego leczenia padaczki w przebiegu SG guzy serca jako częsty wśród niemowląt oraz najwcześniejszy możliwy do wykrycia przejaw SG stają się bardzo ważnym objawem, którego wykrycie, a następnie skierowanie dziecka do dalszej diagnostyki, może znacząco wpłynąć na rokowanie. Należy zatem podkreślić znaczenie korelacji pomiędzy guzami serca a SG. W szczególności występowanie mnogich *rhabdomyoma* w sercu znacząco zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania SG i może być traktowane jako jeden z wczesnych biomarkerów choroby.

PODZIĘKOWANIE

Badania autorów (MS, KKJ, KS, JB, DCh, SJ) były częściowo finansowane z grantu 7 Ramowego Programu UE (FP7/2007-2013; EPISTOP, grant agreement no. 602391), z grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego ze środków finansowych na naukę w latach 2013–2019 przyznanych na realizację projektu międzynarodowego, a także z grantu EPIMARKER finansowanego ze środków Narodowego Centrum Rozwoju i Badań (No STRATEG-MED3/306306/4/2016).

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657-668.
2. Northrup H, Krueger DA and on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243-254.
3. Uzun O, Wislon DG, Vujanic GM i wsp. Cardiac tumors in children. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 1-14.
4. Hinton RB, Prakash A, Romp RL i wsp. Cardiovascular Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex and Summary of the Revised Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations From the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: 1-11.
5. Więckowska K, Piątek K, Respondek-Liberska M. Heart Tumors in 33 fetuses – review of twenty-two years of the single-centre experience. *Prenat Cardiol* 2016; 6: 22-30.
6. Jozwiak S, Kotulska K, Domanska-Pakiela D i wsp. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Pediatr Neurol* 2011; 15: 424-431.
7. Niewiadomska-Jarosik K, Stańczyk J, Janiak K i wsp. Prenatal diagnosis and follow-up of 23 cases of cardiac tumors. *Prenat Diagn* 2010; 30: 882-887.
8. Józwiak S, Schwartz RA, Janniger CK i wsp. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000; 15: 652-659.
9. Tworetzky W, McElhinney DB, Margossian R i wsp. Association between cardiac tumors and Tuberous Sclerosis in the fetus and neonate. *Am J Cardiol* 2003; 92: 487-489.
10. Józwiak S, Kotulska K, Kasprzyk-Obara J i wsp. Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatrics* 2006; 118: e1146-1151.
11. EPISTOP. Long-term, prospective study evaluating clinical and molecular biomarkers of epileptogenesis in a genetic model of epilepsy – tuberous sclerosis complex. <http://www.epistop.eu/> (dostęp: 15.09.2017).
12. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S i wsp. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010; 51: 1236-1241.
13. Bolton PF, Clifford M, Tye C i wsp. Intellectual abilities in tuberous sclerosis complex: risk factors and correlates from the Tuberous Sclerosis 2000 Study. *Psychol Med* 2015; 45: 2321-2331.
14. Wu JY, Peters JM, Goyal M i wsp. Clinical Electroencephalographic Biomarker for Impending Epilepsy in Asymptomatic Tuberous Sclerosis Complex Infants. *Pediatr Neurol* 2016; 54: 29-34.
15. Cusmai R, Moavero R, Bombardieri R i wsp. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 735-739.
16. Curatolo P, Jozwiak S, Nabbout R, TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Pediatr Neurol* 2012; 16: 582-586.
17. Sciacca P, Giacchi V, Mattia C i wsp. Rhabdomyomas and Tuberous sclerosis complex: our experience in 33 cases. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 1-11.
18. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT i wsp. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 792-796.
19. Krueger DA, Northrup H and on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management. Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255-265.
20. Khanna PC, Godinho S, Pungavkar SA i wsp. Ultrafast MRI in prenatal diagnosis of Bourneville's tuberous sclerosis. *Neuro India* 2005; 53: 349-350.
21. Levine D, Barnes P, Korf B i wsp. Tuberous Sclerosis in the Fetus: Second-Trimester Diagnosis of Subependymal Tubers with Ultrafast MR Imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 175: 1067-1069.
22. Jurkiewicz E, Beksińska-Figatowska M, Romaniuk-Doroszeńska A i wsp. Brain MRI in fetuses with cardiac tumours. *Neuroradiol J* 2007; 20: 494-499.
23. Mühler MR, Rake A, Schwabe M i wsp. Value of fetal cerebral MRI in sonographically proven cardiac rhabdomyoma. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 467-474.
24. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95.
25. Józwiak S, Domańska-Pakiela D, Kwiatkowski DJ i wsp. Multiple cardiac rhabdomyomas as a sole symptom of tuberous sclerosis complex: case report with molecular confirmation. *J Child Neurol* 2005; 20: 988-989.
26. Józwiak S, Kotulska K. Are all prenatally diagnosed multiple cardiac rhabdomyomas a sign of tuberous sclerosis? *Prenat Diagn* 2006; 26: 867-869.