

Ked'ju všetci vyšetříme, potom vám povieme, čo jej je...

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP, Bratislava

Autor uvádza kazuistiku 18-ročného dievčaťa. Prvým príznakom ochorenia boli infantilné spazmy v 5. mesiaci života. Po dlhom bezzáchvatovom období sa v 9. roku znovu objavili parciálne epileptické záchvaty. V 5. roku sa zistili kožné zmeny na tvári, neskôr kožné névy, ktoré si vyžadovali chirurgické odstránenie. Nález angioliipómu ľavej obličky v 7. roku bol dôvodom nefrektómie, angioliipómy však boli prítomné aj v pravej obličke a pečeni. V 10. roku pribudli tumorózne uzlíky v myokarde. V CT a MR mozgu od dojčenského veku pretrvávajú nález subependymálnych uzlíkov a kortikálne noduly. Časté epileptické záchvaty spôsobili pokles intelektových schopností. V 18. roku života sú chorobné zmeny v mozgu, koži, obličke, pečeni a myokarde. Pribeh ochorenia svedčí, že tuberózna skleróza je geneticky podmienené multisystémové ochorenie s variabilným klinickým obrazom, ktorého prognóza závisí od rozsahu postihnutia jednotlivých orgánov.

Kľúčové slová: infantilné spazmy, epileptický záchvat, nefrektómia, multisystémové ochorenie.

Pediatr. prax, 2009; 1: 39–40

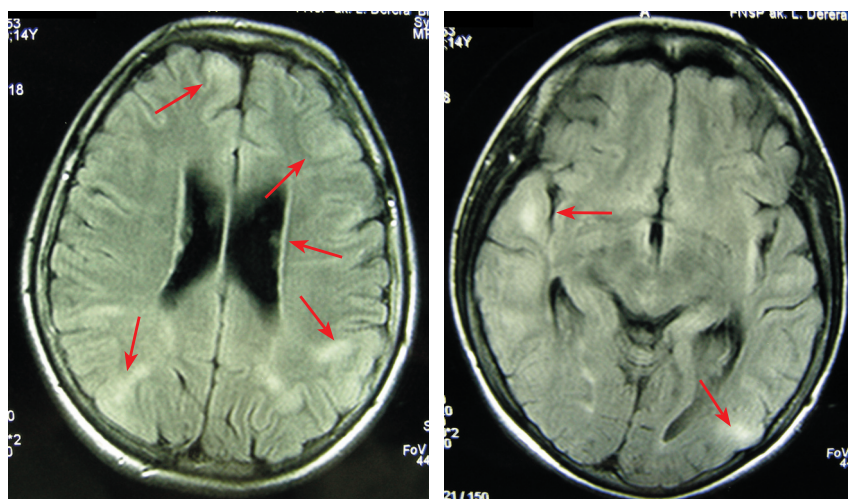
Kazuistika

Rodičia sú zdraví, starší brat má sklerodermiu (podrobnejšie údaje nie sú známe) a podobné ochorenie sa v príbuzenstve nevyskytuje. Dieťa je z. II. fyziologickej gravidity, pôrod bol v termíne sekciou, p. hm/pdl. 3 450 gr/50 cm. Stav po pôrode bol v norme. Vo veku 5,5 mesiaca sa objavili epileptické záchvaty charakteru infantilných spazmov. Dieťa pri zaspávaní v sérii 5- až 6-krát po sebe vykonávalo prudké objímacie pohyby. Tieto stavy sa opakovali 2–3 razy denne. V objektívnom náleze pri prijatí na Kliniku detskej neurológie LF a DFNSP v Bratislave boli na koži trupu a končatín prítomné početné depigmentované škvrny, nižší svalový tonus a kineziologický nález zodpovedajúci 3. mesiacu. V EEG bola ložisková théta dysrytmia vpravo frontotemporálne. V USG a CT vyšetrení mozgu boli prítomné početné subependymálne uzlíky pozdĺž laterálnej strany bočných komôr a niekoľko kortikálne uložených, neostro ohraničených ložísk (noduly). Klinický obraz kožných zmien, psychomotorickej retardácie, bleskových kŕčov spolu s CT nálezom bol typický pre tuberóznu sklerózu. Antiepileptická liečba nitrazepamom mala čiastočný efekt a po pridaní primidonu záchvaty vymizli. Ďalší psychomotorický vývin bol v rámci širšej normy so samostatnou chôdzou od 1. roku, reč sa vyvinula neskôr po 2. roku so zostávaním expresívnej zložky reči a v chovaní dominovala psychomotorická instabilita. V 5. roku života pribudli zmeny na koži, objavili sa papulózne eflorescencie na tvári (epiloia). Ako 7-ročná prekonala infekčnú močových ciest s protaňovaným priebehom. CT vyšetrením

zistený vaskularizovaný tumor (angioliipóm) ľavej obličky, ktorý bol nefrektómiou odstránený. V tom období v USG vyšetrení boli v kôre pravej obličky a v pečeni početné hyperechogénne ložiská (angioliipómy). O pol roka neskôr sa v echokardiografickom vyšetrení zistili uzlíky v septe a myokarde pravej komory bez poruchy ich funkcie. Vo veku 9 rokov sa stav zhoršil, objavili sa znovu epileptické záchvaty so zárazom konania, s EEG nálezom epileptiformnej aktivity v pravom temporálnom laloku. V kontrolných zobrazovacích vyšetreniach (CT, MR) sa nález subependymálnych uzlíkov a kortikálne uložených nodulov podstatne nezmenil. Opakovane sa upravovala antiepileptická liečba (vigabatrín, valproát, topiramát, karbamazepín, lamotri-

gín, levetiracetam) vždy len s prechodným efektom. Záchvaty boli niekedy denne, niekedy 2-krát týždenne, boli parciálne s neúplnou poruchou vedomia a rytmickými pohybmi hlavou a trupom. V 15. roku urobená extirpácia pigmentových névov na čele, v dlani a na päte, a zvýraznenie papulóznych eflorescencií na lícach. T. č. 18-ročná navštevuje SOU pre telesne postihnutú mládež, prospech je slabý, záchvaty máva skoro denne zvyčajne ráno po zobudení. V objektívnom vyšetrení u 18-ročného somaticky primerane vyvinutého dievčaťa sú rozsiahle papulózne zmeny na tvári a početné depigmentácie a hyperpigmentácie na koži, neurologický nález je v norme. V kontrolných vyšetreniach boli nasledované nálezy:

Obrázok 1. 18-ročné dievča s mnohopočetnými kortikálnymi nodulami a subependymálnymi uzlíkmi na laterálnej strane bočných komôr



EEG: nepravidelná základná aktivita v pásme alfa s početnými theta vlnami, miestami ostré vlny a hroty T-O vpravo. Nález svedčí pre difúznejšie cerebrálne poškodenie a epileptické ohnisko zadne temporálne vpravo.

MRI mozgu: mnohopočetné subependymálne uzlíky v bočných komorách s kalcikačnými depositami veľkosti 3–6 mm, mnohopočetné hypointenzívne zóny v T1 vážení, hyperintenzívne v T2 vážení, kortikosubkortikálne obojstranne vo všetkých lalokoch (hamartómy) a dve drobné cystické ložiská v bielej hmote periventrikulárne (obrázok 1).

USG pečene a sleziny: veľkosť a echogenita sleziny primeraná, v pečeni okrúhle a oválne hyperechogénne ložiská veľkosti do 24 mm.

USG obličiek: nefrektómia vľavo, vpravo oblička zväčšená, početné rôzne veľké hyperechogénne utvary.

Očné vyšetrenie: kolobom vľavo.

Kožné vyšetrenie: adenoma sebaceum, stav po extirpácii pigmentových névov (dlaň, päta a čelo).

Echokardiografia: početné drobné hyperechogénne ložiská v myokarde oboch komôr a na mitrálnej chlopni.

Psychologické vyšetrenie: intelektová výkonnosť v neverbálnej zložke v rámci podpriemeru so známkami organického poškodenia CNS vo vizuoperceptii a krátkodobej vizuálnej pamäti.

Záver: Tuberózna skleróza

Tuberózna skleróza (TSC) je multisystémové autozómovo dominantne dedičné ochorenie, ale až 80 % prípadov je podmienených novými mutáciami na 9. (TSC typ 1) alebo 16. chromozóme (TSC typ 2). Zvyčajne ide o bodové mutácie lokalizované v niektorom zo 41 exónov TSC2 génu alebo z 21 exónov TSC1 génu. Génovými produktami sú tuberín (TSC2) a hamartín (TSC1), bielkoviny, ktoré regulujú rast bunky a proliferáciu. Ich chýbanie zvyšuje proliferáciu, morfogénu a migráciu nezrelých buniek v mnohých orgánoch. Ochorenie postihuje prevažne mozog, kožu, obličky, srdce, ale aj iné orgány v závislosti na veku, a preto je klinický obraz veľmi variabilný. Medzi hlavné klinické príznaky patria: faciálne angiofibrómy, unguálne alebo periunguálne fibrómy, hypomelanotické makuly, šagrénové škvrny (névus), retinálne hamartómy, kortikálne noduly, subependymálne uzlíky, subependymálne obrovskobunečné atrocytomy (SEGAs),

rabdomyóm, lyngoangiomasóza a renálny angiolióm (1, 3).

Väčšina klinických príznakov je podmienená zmenami v CNS. Pri TSC sú prítomné subependymálne uzlíky, kortikálne hamartomatózne uzly, SEGAs, arey fokálnej kortikálnej dysplázie a heterotopickej sivej hmoty. Sú príčinou epileptických záchvatov, mentálnej retardácie a porúch správania.

Epileptické záchvaty sa vyskytujú v 80–90 %, a prejavujú sa v každom veku, najčastejšie však v prvých mesiacoch života, kedy sa ochorenie manifestuje Westovým syndrómom (infantilné spazmy, zástava psychomotorického vývoja a hysarytmia na EEG). Neskôr sú záchvaty myoklonické, atonické, tonicko-klonické a parciálne. U starších detí a adolescentov frekvencia záchvatov zvyčajne klesá. Mentálna retardácia a psychiatrická symptomatológia sa vyskytuje približne u polovice pacientov. Porušené je sociálne správanie, komunikačné schopnosti, sú autistické prejavy, obsedantno-kompulzívne správanie alebo hyperaktivita. Mechanizmus vzniku mentálnej retardácie v dojčenskom veku spočíva v tvorbe defektných synaptických spojov a znížení proteosyntézy. Neurologický nález je zvyčajne normálny, môžu byť však poruchy hybnosti a jej regulácie. SEGAs vyrastajú zo subependymálnych uzlíkov a rastú takmer výhradne intraventrikulárne nad foramina Monroi oboch postranných komôr a môžu tak zapríčiniť poruchu odtoku likvoru, obštručný hydrocefalus s intrakraniálnou hypertenziou (4).

V procese diagnostiky je potrebné vykonať komplex vyšetrení viacerých orgánov na zistenie postihnutia a jeho rozsahu. Najčastejšou prvou manifestáciou ochorenia sú epileptické záchvaty a vyšetrenia sú zamerané na vyšetrenie CNS. EEG odhalí hysarytmiu, fokálne, multifokálne alebo generalizované abnormality. USG neskôr CT (MR) vyšetrenie mozgu na objektivizáciu supendymálnych uzlíkov, kortikálnych nodulov a event. astrocytómov. Ďalším je kardiologické vyšetrenie a echokardiografia na detekciu kardiálnych rabdomyómov, ktoré možno identifikovať od 29.–32. týždňa gravidity. 80–90 % detí s kongenitálnym rabdomyómom má TSC. Kardiálna symptomatológia sa manifestuje ešte intrauterinne alebo vo včasnom detstve, neskôr môžu zmeny regredovať. Kožné vyšetrenie zistí typické lézie, angiofibrómy v tvári (adenoma sebaceum Pringle), ktoré sa objavujú medzi 1.–5. rokom života. Sú to červené papulárne eflorescencie okolo nosa.

Ďalšími kožnými zmenami sú depigmentované a šagrénové škvrny, periunguálne fibrómy a hypomelanotické makuly znázorniteľné UV svetlom (Woodovou lampou). Očné vyšetrenie môže zistiť retinálne hamartómy a USG (CT, MRI) vyšetrenie obličiek, pečene a sleziny angioangiomyolipómy (AML) alebo pľúcnu lyngoangiomyomatózu (1, 3–4).

Liečba TSC je symptomatická a zameraná na prevenciu komplikácií ochorenia. Včasná liečba je dôležitá pri výskyte epileptických záchvatov, pri obštrukcii foramen Monroi astrocytómom s progresívnym rozvojom hydrocefalu, pri kardiologických, urologických, pľúcnych, endokrinologických príznakoch a v neposlednom rade pri psychiatrických abnormalitách. Je známe, že včasná a efektívna liečba epileptických záchvatov môže redukovať riziko kognitívneho postihnutia. Liekom voľby Westovho syndrómu je vigabatrin alebo adreokortikotropný hormón (ACTH). U starších detí širokospektrálne antiepileptiká alebo antiepileptiká určené na liečbu parciálnych záchvatov ako karbamazepín, valproát, lamotrigín, topiramát, levetiracetam. V prípade farmakorezistencie a identifikácie epileptického ohniska v mieste uzlíka je indikovaný epileptochirurgický zákrok na odstránenie ohniska (4). V systémovej liečbe sa ukazuje rapamycín efektívnym liekom. Rapamycín je imusupresívny liek, ktorý potlačuje rast astrocytómov ako aj angioliómov v obličkách a pľúcnej lyngoangiomyomatózy (2). Obrovskobunkové astrocytómy sú pomaly rastúce nádory a dajú sa úspešne odstrániť neurochirurgicky. Prognóza a klinický obraz závisia od rozsahu postihnutia rôznych orgánov. Zmeny v mozgu vedú k epileptickým záchvatom a poruchám kognitívnych funkcií, ale nálezy na srdci a obličkách a pľúcach môžu podstatne skrátiť dobu prežívania.

Literatúra

1. Curatolo P, et al. Tuberous sclerosis complex. From basic science to clinical phenotypes. Cambridge: Cambridge University Press 2003.
2. Franz DN, Leonard J, Tudor C. at all. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2006; 59(3): 490–498.
3. Gurčik L. Tuberózna skleróza. Levoča: Polypress 2007.
4. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. Child Neurology Seventh Edition, Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 2000.

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.
Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
sykorap@nextra.sk

