

Regresja zmian skórnych w przebiegu stwardnienia guzowego u chorej po przeszczepieniu nerki leczonej rapamycyną – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Regression of skin lesions in a patient with tuberous sclerosis complex treated with rapamycin after renal transplantation – case report and literature review

Joanna Renczyńska-Matysko¹, Beata Imko-Walczuk^{1,2}, Agnieszka Tarasewicz³, Alicja Dębska-Ślizień³, Bolesław Rutkowski³, Maria Czubek¹

¹Oddział Dermatologii Pomorskiego Centrum Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Gdańsku
Ordynator: dr n. med. Maria Czubek

²Wyższa Szkoła Pielęgnacji Zdrowia i Urody w Poznaniu
Rektor: prof. dr hab. n. med. Barbara Raszeja-Kotelba

³Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski

Przeł Dermatol 2011, 98, 112–119

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

stwardnienie guzowe, geny TSC, szlak mTOR, sirolimus.

KEY WORDS:

tuberous sclerosis complex, TSC genes, mTOR pathway, sirolimus.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Joanna Renczyńska-Matysko
Oddział Dermatologii
Pomorskie Centrum
Traumatologii
ul. Powstańców
Warszawskich 1-2
80-101 Gdańsk
e-mail: ren_j@tlen.pl

Wprowadzenie. Stwardnienie guzowe (ang. *tuberous sclerosis complex* – TSC, choroba Bourneville’a-Pringle’a) jest rzadką chorobą należącą do grupy fakomatoz, charakteryzującą się zajęciem skóry, układu nerwowego, narządu wzroku i narządów wewnętrznych. Choroba ta jest zaburzeniem genetycznym powodowanym przez mutacje genów *TSC1* i *TSC2*. Produkty tych genów, hamartyna i tuberyna, tworzą kompleks hamujący białko mTOR pełniące kluczową rolę w kontroli cyklu komórkowego. Mutacje w genach TSC prowadzą do ciągłej aktywacji szlaku mTOR, powodując niekontrolowaną proliferację, różnicowanie oraz migrację komórek, czego konsekwencją jest powstawanie malformacji w wielu narządach. Istotne dla diagnozy stwardnienia guzowego jest badanie dermatologiczne, ponieważ istnieje możliwość rozpoznania choroby Bourneville’a-Pringle’a jedynie na podstawie objawów skórnych, które należą do jej kryteriów diagnostycznych. Plamy hipopigmentacyjne, naczynekowłókniaki, płaskie włókniaki na czole, włókniaki okołopaznokciowe, skóra szagrynowa, znamiona bezbarwne typu „confetti”, ubytki w szkliwie zębów, włókniaki dziąseł – to najczęstsze objawy stwardnienia guzowego.

Cel pracy. Przedstawienie regresji zmian skórnych u chorej na stwardnienie guzowe po zastosowaniu rapamycyny jako elementu immunosupresji po transplantacji nerki.

Opis przypadku. Chora 49-letnia ze stwardnieniem guzowym rozpoznany w 1988 r. zgłosiła się na Oddział Dermatologii w styczniu 2010 r. Pacjentka miała następujące objawy skórne charakterystyczne dla TSC: naczynekowłókniaki, skórę szagrynową, plamy hipopigmentacyjne, guzki Koenena i zmiany skórne typu „confetti”. U kobiety już w niemowlęctwie obserwowano napady padaczkowe. W 1993 roku w badaniu metodą tomografii komputerowej (CT) zdiagnozowano obustronne naczynekowłókniaki nerek, które doprowadziły do obustronnej niewydolności nerek, a w konsekwencji do obustronnej nefrektomii. W wieku 44 lat przeprowadzono transplantację nerki. Jako

leczenie immunosupresyjne zastosowano inhibitor szlaku mTOR – rapamycynę. Po 4 latach terapii rapamycyną obserwowano stabilizację zmian narządowych i znaczną regresję zmian skórnych.

Wnioski. Odkrycie genów *TSC1* i *TSC2*, szlaku mTOR oraz ich inhibitora – rapamycyny jest przełomem w leczeniu stwardnienia guzowatego. Z tego względu leczenie rapamycyną powinno być zawsze rozważane jako terapia z wyboru po przeczepleniu nerki u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym.

ABSTRACT

Introduction. Tuberous sclerosis complex (TSC, Bourneville-Pringle disease) is a rare disease belonging to the phakomatoses group, and is characterized by lesions affecting the skin, central nervous system, eyes and internal organs. TSC is a genetic disorder caused by mutations of the *TSC1* or *TSC2* gene. Products of these genes, hamartin and tuberin, create a complex that inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR), a key protein engaged in regulation of the cell cycle. Mutations of TSC genes lead to constitutive activation of mTOR resulting in uncontrolled proliferation, differentiation and migration of cells, the consequences of which are malformations in many organs. Crucial for diagnosis is dermatological investigation, because skin lesions can be one of the first symptoms of Bourneville-Pringle disease. Hypomelanotic macules, facial angiofibromas, forehead plaques, non traumatic periungual fibromas, shagreen patch, confetti-like skin lesions, pits in dental enamel, and gingival fibromas are the most frequent symptoms of tuberous sclerosis complex.

Objective. To present regression of skin lesions in a patient with tuberous sclerosis complex treated with rapamycin as a part of immunosuppressive therapy after renal transplantation.

Case report. A 49-year-old female patient with TSC recognized in 1988 was referred to the Dermatology Department in January 2010 with multiple skin lesions. She presented the following skin lesions which are characteristic for TSC: angiofibromas, shagreen patch, hypomelanotic macules, facial angiofibromas, non traumatic periungual fibromas and confetti-like skin lesions. She suffered from epileptic attacks from early infancy. In 1993 computed tomography revealed angiomyolipomas in both kidneys, which led to chronic renal failure and required bilateral nephrectomy. At the age of 44 years she underwent renal transplantation. Immunosuppressive treatment included the mTOR inhibitor – rapamycin. After 4 years of therapy with rapamycin the stabilisation of organ malformation and a significant regression of skin lesions was observed.

Conclusions. Discovery of the *TSC1* and *TSC2* genes, the mTOR pathway and its inhibitor rapamycin is a breakthrough in tuberous sclerosis treatment. Therefore an immunosuppressive regimen with rapamycin should always be considered as the therapy of choice after kidney transplantation among patients with TSC.

WPROWADZENIE

Stwardnienie guzowate (ang. *tuberous sclerosis complex* – TSC, choroba Bourneville’a-Pringle’a, *epiloia* – *epilepsy*, *low intelligence*, *angiofibroma*) jest rzadką chorobą z grupy fakomatoz, czyli tzw. dysplazji neuroektodermalnych, dziedziczną autosom-

alnie dominującą. Charakteryzuje się zajęciem skóry, układu nerwowego, narządu wzroku oraz narządów wewnętrznych [1, 2]. Rokowanie jest poważne, około 25% chorych umiera przed ukończeniem 10. roku życia, natomiast 75% przed ukończeniem 25. roku życia. Przyczyną zgonów są przede wszystkim powikłania neurologiczne (guzy

w ośrodkowym układzie nerwowym, stan padaczkowy), nefrologiczne (niewydolność nerek, rak nerki, ostre powikłania krwotoczne), rzadziej problemy sercowe i płucne [3].

Choroba występuje z częstością 1 : 10 000, a w populacji dziecięcej 1 : 6800. Jako pierwszy opisał ją Recklinghausen w 1862 roku. W 1900 roku Bourneville wraz z Bissardem opisali współistniejące zmiany nerkowe oraz po raz pierwszy użyli nazwy „stwardnienie guzowate”. Z kolei Scherlock zaproponował nazwę „epiloia”, pochodzącą od pierwszych liter objawów osiowych: padaczki, opóźnienia rozwoju umysłowego oraz naczyńkowołókniaków. W 1942 roku Molton zaproponował współczesną nazwę „stwardnienie guzowate” dla zmian organicznych pochodzenia ekto- i mezodermalnego zachodzących w narządach [wg 3].

Dziedziczenie stwardnienia guzowatego jest autosomalne dominujące, jednak większość przypadków (65–75%) to zachorowania sporadyczne lub wynikające z mozaikowości komórek któregoś z rodziców. Mutacje dotyczą jednego z dwóch genów: *TSC1* (9q34) lub *TSC2* (16p13.3). W opisywanych rodzinnych przypadkach choroby mutacje *TSC1* i *TSC2* występują z jednakową częstością, natomiast w sporadycznych przypadkach mutacje w genie *TSC2* są stwierdzane w około 70%. U 20% pacjentów z charakterystycznym dla mutacji TSC fenotypem nie identyfikuje się mutacji w genie *TSC1* ani w *TSC2*, co może sugerować rolę innych mechanizmów w etiopatogenezie choroby [4–6]. W genie *TSC2* częściej dochodzi do poważniejszych delecji lub mutacji, które odpowiadają za cięższy obraz kliniczny, wcześniejsze pojawianie się pierwszych objawów chorobowych oraz większy stopień zaawansowania zmian narządowych. Powoduje to, że chorzy ci rzadko zakładają rodziny i mają potomstwo, co w naturalny sposób hamuje proces przekazywania zmutowanego genu następnym pokoleniom [7].

Gen *TSC1* koduje białko hamartynę, a *TSC2* tuberynę, które łączą się w jeden kompleks. Po połączeniu hamują kinazę mTOR pełniącą kluczową rolę w kontroli cyklu komórkowego, transkrypcji, translacji oraz przemianach energetycznych komórki [5, 7]. Mutacje w genach *TSC* powodują zahamowanie supresyjnej funkcji kompleksu hamartyny i tuberyny, czego konsekwencją jest ciągła aktywacja mTOR. Prowadzi ona do niekontrolowanej migracji, proliferacji i różnicowania uszkodzonych komórek, co z kolei jest przyczyną powstawania malformacji narządów wewnętrznych [5, 8, 9]. Do rozwinięcia nowotworów potrzebne są mutacje obydwu alleli, tzw. utrata heterozygotyczności – wg teorii klasycznej Knudsona. W przypadku rodzinnego występowania choroby najpierw powstaje mutacja, która jest dziedziczona i dotyczy całego organizmu, natomiast druga zachodzi niezależnie, powodując zapoczątkowanie procesu nowotworzenia w różnych tkankach i narządach. W sporadycznych przypadkach obie mutacje zachodzą podczas życia osobniczego [10]. Ekspresja mutacji genów *TSC* może być różna, nawet wśród chorych członków tej samej rodziny, którzy mogą mieć odmienne objawy choroby [5].

W 1998 roku opracowano obowiązujące do dziś kryteria diagnostyczne służące do rozpoznania stwardnienia guzowatego, w których bierze się pod uwagę 20 objawów. Zostały one podzielone na duże oraz małe, to znaczy mniej specyficzne (tab. I).

Do pewnego rozpoznania stwardnienia guzowatego potrzebne jest występowanie dwóch objawów dużych lub jednego dużego i dwóch małych. Rozpoznanie możliwe to występowanie jednego dużego albo dwóch lub więcej małych objawów, a rozpoznanie prawdopodobne to występowanie jednego dużego i jednego małego objawu.

Tabela I. Kryteria duże i małe rozpoznania stwardnienia guzowatego
Table I. Revised diagnostic criteria for TSC

Objawy duże	Objawy małe
<ul style="list-style-type: none"> • <i>angiofibromas</i> twarzy lub płaskie włókniaki czola • atraumatyczne włókniaki paznokci • znamiona bezbarwne (> 3) • ogniska skóry szagrynowej • mnogie hamartoma siatkówki • guzki korowe mózgu • guzki podwysięciółkowe okołokomorowe mózgu • gwiazdzia olbrzymiokomórkowy • <i>rhabdomyoma</i> serca • limfangioleiomiomatoza płuc • naczyńniomięśniakotłuszczak nerki (<i>angiomyolipoma</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • mnogie ubytki szklwiwa • polipy odbytu • torbiele kości • ogniska migracji istoty białej mózgu • włókniaki dziąseł • <i>hamartoma</i> o lokalizacji pozanerkowej • zmiany w siatkówce oka • zmiany skórne typu „confetti” • mnogie torbiele nerek

CEL PRACY

Przedstawienie znaczącej regresji zmian skórnych u pacjentki chorej na stwardnienie guzowate leczonej rapamycyną po transplantacji nerki.

OPIS PRZYPADKU

W styczniu 2010 roku do Poradni Dermatologicznej Pomorskiego Centrum Dermatologicznego w Gdańsku zgłosiła się 49-letnia kobieta z rozpoznaniem stwardnienia guzowatego. U pacjentki nie stwierdzono obciążenia rodzinnego w kierunku choroby Bourneville'a-Prigle'a. Pierwsze objawy choroby pojawiły się w wieku niemowlęcym i polegały na występowaniu napadów padaczkowych. W 6. roku życia obserwowano dodatkowo odmę mózgową. Chora od tamtego czasu pozostawała pod stałą opieką neurologiczną. Już we wczesnym dzieciństwie pojawiły się u niej pierwsze zmiany skórne w postaci naczynekowłókniaków w okolicy fałdów nosowo-wargowych oraz brody (ryc. 1.). Z innych zmian skórnych obserwowano dodatkowo duże znamię łącznotkankowe w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, zwane skórą szagrynową, pojedyncze plamy hipopigmentacyjne w kształcie liścia klonu na tułowiu, naczynekowłókniaki pod paznokciowe dłoni i stóp, zwane inaczej guzkami Koeneena, oraz plamy typu „confetti” na skórze strony grzbietowej obu rąk (ryc. 2. A, 3. A).

W badaniu neurologicznym z okresu dzieciństwa rozwój psychomotoryczny pacjentki był określany jako prawidłowy. Kobieta zdobyła wykształcenie



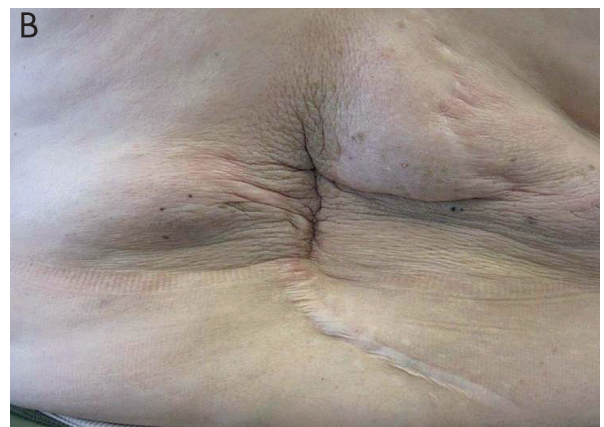
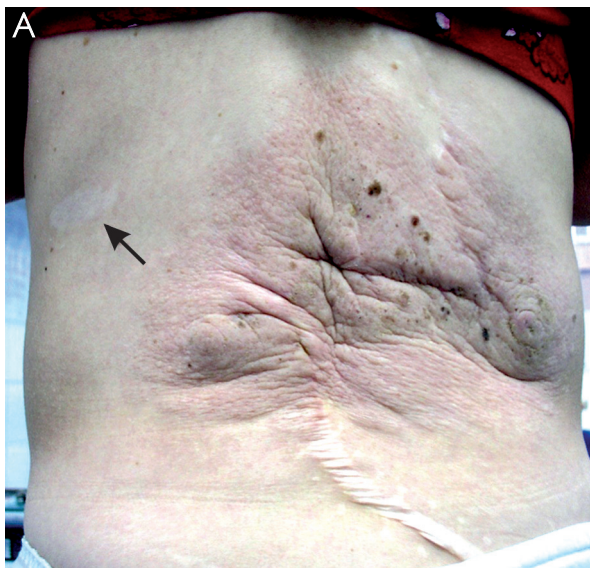
Rycina 1. Naczynekowłókniaki w obrębie skóry fałdów nosowo-wargowych, policzków oraz brody

Figure 1. Angiofibromas on skin of nasol-labial fold, cheeks and chin

zawodowe. Nigdy nie wykonywano u niej testów inteligencji, z tego względu nie można było określić stopnia ewentualnego upośledzenia umysłowego. Biorąc jednak pod uwagę trudności podczas zbierania wywiadu wynikające z zaburzeń pamięci oraz trudnej współpracy z chorą, wysunięto podejrzenie zaburzeń o charakterze poznawczym.

Pacjentka w 1984 roku zaszła w pierwszą ciążę i ponownie wymagała terapii przeciwpadaczkowej. Urodzone dziecko nie miało objawów stwardnienia guzowatego.

W 1988 roku urodziła drugiego syna, u którego już we wczesnym niemowlęctwie występowały



Rycina 2. Skóra szagrynowa – znamię łącznotkankowe w okolicy krzyżowo-lędźwiowej przed (A) i 4 lata po transplantacji nerki (B). Strzałka wskazuje plamę hipopigmentacyjną, która także uległa znacznej redukcji po terapii rapamycyną

Figure 2. Shagreen patch – a connective tissue hamartoma in the lumbosacral area before (A) and 4 years after renal transplantation (B). An arrow points a hypomelanotic macule



Rycina 3. Plamy typu „confetti” na grzbietowej części dłoni przed (A) i 4 lata po transplantacji nerki (B)
Figure 3. Confetti-like skin lesions on hands before (A) and 4 years after renal transplantation (B)

napady padaczkowe. Na tym etapie zarówno u dziecka, jak i u matki rozpoznano stwardnienie guzowate. Diagnostyka genetyczna w kierunku mutacji TSC nigdy nie została przeprowadzona.

W 1993 roku zdiagnozowano u chorej obustronne, wieloogniskowe naczyniakomięśniakotłuszczaki nerek. Ze względu na podejrzenie rozrostu nowotworowego wykonano prawostronną nefrektomię.

W badaniach radiologicznych stwierdzono liczne ogniska w mięszu płuc mogące odpowiadać naczyniakowatości limfatycznej. W badaniu spirometrycznym wykazano mieszane zaburzenia wentylacji



Rycina 4. Zdjęcie CT brzucha obrazujące duży guz w obrębie lewej nerki sugerujący naczyniakotłuszczaka
Figure 4. CT scan presenting a large tumor in left kidney suggesting angiomyolipoma

o typie obturacyjnym ciężkim oraz restrykcyjnym umiarkowanym.

W 1996 roku w rezonansie magnetycznym (ang. *magnetic resonance imaging* – MRI) zobrazowano guzki korowe mózgu i mózdzku oraz umiejscowiony podwyściółkowo gwiaździak olbrzymiokomórkowy w prawej półkuli mózgu. Po konsultacji odstąpiono od interwencji neurochirurgicznej. Pacjentka nadal pozostaje pod stałą opieką neurologiczną, otrzymuje gabapentynę w dawce 300 mg dziennie. Od tamtego okresu nie obserwowano napadów padaczkowych.

W styczniu 2005 roku z powodu postępującej niewydolności lewej nerki, objawów uciskowych ze strony guza oraz postępującej anemizacji wykonano u chorej drugą, lewostronną nefrektomię (ryc. 4.). Pacjentka rozpoczęła hemodializę, a następnie w listopadzie 2005 roku przeprowadzono u niej transplantację nerki od zmarłego dawcy. Początkowa immunosupresja obejmowała: przeciwciała antylimfocytowe, metyloprednizolon, takrolimus oraz rapamycynę w związku z rozpoznaniem TSC. Następnie jako leczenie podtrzymujące stosowano: metyloprednizolon 8 mg/dobę, rapamycynę 2 mg/dobę oraz takrolimus w dawce 2 × 7 mg/dobę.

Po 2 latach przyjmowana rapamycyny u pacjentki wykonano kontrolne badania obrazowe pozwalające na ocenę progresji choroby. W tomografii komputerowej (ang. *computed tomography* – CT) klatki piersiowej opisywano podobną liczbę niewielkich, rozsianych zmian torbielowatych w mięszu płuc. Badania spirometryczne wykazały umiarkowane zaburzenia wentylacji o typie obturacyjnym, zwiększoną całkowitą pojemność płuc (TLC) i objętość rezydualną (RV). W CT mózgu ujawniono niewiele większą liczbę uwapnionych, małych zmian o charakterze *hamartoma*. Po 5 latach od transplantacji chora jest w dobrym stanie ogólnym. Największą poprawę obserwuje się w obrębie zmian skórnych. Liczba naczyniakowłókników na twarzy uległa znacznej redukcji, stały się one bardziej płaskie oraz znacznie przybladły. Zmniejszyły swoją powierzchnię oraz stało się bardziej płaskie (ryc. 2. B). Plamy hipopigmentacyjne i plamy typu „confetti” uległy znacznej regresji, stały się mniejsze i mniej intensywne (ryc. 3. B). Guzki Koenena, czyli naczyniakowłókniki pod paznokciowe, mają stabilny obraz kliniczny.

Podczas wizyty od chorej pobrano krew w celu wykonania badań genetycznych w kierunku mutacji genu TSC.

OMÓWIENIE

Zmiany skórne stanowią grupę bardzo częstych objawów stwardnienia guzowatego, występują nawet u 96% chorych [2, 11]. Mogą być jednym z pierw-

szych objawów choroby Bourneville'a-Pringle'a. Należy pamiętać, że istnieje możliwość rozpoznania choroby jedynie na ich podstawie. Objawami skórnymi należącymi do dużych kryteriów diagnostycznych są: plamy hipopigmentacyjne, naczyńniakowłókniaki, płaskie włókniaki na czole, włókniaki okołopaznokciowe oraz skóra szagrynowa.

Znamiona bezbarwne należą do najczęstszych dermatologicznych manifestacji stwardnienia guzowatego. Występują u około 90–98% pacjentów. Mogą być pierwszymi widocznymi oznakami TSC, bywają wrodzone lub też pojawiają się od urodzenia do 3.–4. roku życia. Zwykle poprzedzają wystąpienie napadów padaczkowych. Stwierdza się je u 89,6% dzieci poniżej 2. roku życia oraz u 100% do 5. roku życia. Nie są jednak objawem patognomicznym stwardnienia guzowatego, ponieważ można je obserwować również u 0,4–4% zdrowych noworodków, częściej u rasy czarnej. Trzeba jednak podkreślić, że u zdrowych niemowląt liczba znamion bezbarwnych nie przekracza z reguły 3 [2, 12–14] i dlatego dużym kryterium rozpoznania TSC są plamy hipopigmentacyjne występujące w liczbie powyżej 3. W badaniach Webba i wsp. wykonanych na dużej liczbie pacjentów wykazano, iż częstość występowania znamion bezbarwnych malała wraz z wiekiem pacjentów – od 100% u chorych poniżej 5. roku życia, do 58% powyżej 30. roku życia [15]. Prawdopodobnie może to być związane z występowaniem przypadków mozaikowości w grupie osób dorosłych. Plamy hipopigmentacyjne to małe zmiany (< 2 cm), owalne lub o kształcie liścia klonu. Mogą być obecne w każdej lokalizacji, jednak najczęściej występują na tułowiu i kończynach, rzadko obserwuje się je w obrębie skóry owłosionej głowy, gdzie są łatwo zauważalne ze względu na towarzyszące im odbarwienie włosów. Znamiona bezbarwne można lepiej uwidocznić, stosując promieniowanie ultrafioletowe (lampa Wooda). Charakterystyczna dla nich jest zmniejszona ilość melaniny przy prawidłowej liczbie melanocytów [2, 16]. Jeśli u noworodka z napadami padaczkowymi występują jednocześnie znamiona bezbarwne, rozpoznanie stwardnienia guzowatego powinno być poważnie brane pod uwagę [7].

Naczyńniakowłókniaki skóry twarzy, często nieślusnie opisywane jako *adenoma sebaceum*, są objawem patognomicznym stwardnienia guzowatego. Pojawiają się do 4. roku życia, rzadko obserwuje się je u noworodków. Występują u około 74,5–81% pacjentów powyżej 5. roku życia [2, 15]. Typowo są to drobne grudki o gładkiej, lśniącej powierzchni, wielkości 1–10 mm, różowe bądź czerwone, występujące w liczbie od kilku do kilkuset. Na ogół zlokalizowane są symetrycznie na nosie, przyśrodkowych częściach policzków, rzadko na śluzówkach jamy

ustnej. Na ogół okolicą wolną od wykwitów jest rynienka podnosowa wargi górnej. Zmiany mogą mieć tendencję do szybkiego powiększania się i rozszerzania w wieku dojrzewania, a ich pojawienie często jest poprzedzone rozszerzeniem naczyń krwionośnych. Diagnostyka różnicowa naczyńniakowłókniaków powinna obejmować trądzik młodzieńczy, nabłoniaki gruczolakowate torbielowe (*trichoepitelioma*), gruczolaki potowe i zmiany o typie żółtaków. Zaawansowane zmiany mogą być przyczyną izolacji chorego i odrzucenia przez środowisko, zwłaszcza w grupie nastolatków, oraz zaburzeń psychicznych [2, 12–14].

Płaskie włókniaki okolicy czołowej występują u 19–36% chorych na stwardnienie guzowate [2, 17]. Zazwyczaj ich wystąpienie poprzedzone jest zmianą zabarwienia skóry na brązową oraz utratą jej sprężystości. Ich wzrost jest powolny i długotrwały, a z wiekiem uwypuklają się ponad powierzchnię skóry. Włókniaki płaskie to żółtobrązowe bądź różowoczerwone zmiany, które mogą mieć różne wymiary oraz kształt. W odróżnieniu od *angiofibroma* mają mniejszy komponent naczyńniowy. W badaniu histopatologicznym są to naczyńniakowłókniaki, jednak bez wyraźnego komponentu naczyńniowego. U niektórych pacjentów mogą się pojawić już w okresie noworodkowym jako pierwszy skórny objaw TSC [7, 12].

Włókniaki okołopaznokciowe dłoni i stóp, zwane także guzkami Koenena, zazwyczaj pojawiają się po okresie dojrzewania, częściej u kobiet [7]. Klinicznie mają postać twardych, nieregularnego kształtu guzków, rzadko dających dolegliwości bólowe. Zmiany są dobrze unaczynione i mogą powodować krwawienia. Zazwyczaj lokalizują się na paznokciach stóp, blisko lub pod łożyskiem paznokcia. Jest to ważny objaw diagnostyczny u dorosłych pacjentów, częsty u rodziców chorych dzieci. Guzki Koenena występują nieco częściej u pacjentów z mutacją TSC1 [2, 17].

Skóra szagrynowa ujawnia się zazwyczaj po ukończeniu 3.–4. roku życia dziecka. W swoim badaniu populacyjnym Webb i wsp. wykazali, że jest to objaw występujący u 54% dzieci powyżej 5. roku życia chorujących na stwardnienie guzowate. Skórę szagrynową można opisać jako znamię łącznotkankowe o uwypuklonej, bliznowato wyglądającej powierzchni czasem lekko zaczerwienionej. Zmiana lokalizuje się głównie asymetrycznie na grzbietowej części tułowia, najczęściej w okolicy lędźwiowo-krzyżowej [2, 12–15].

Naczyńniakomięśniakotłuszczaki, czyli *angiomyolipoma*, pojawiają się zazwyczaj w późniejszym okresie dzieciństwa, po ukończeniu 7.–8. roku życia. Występują głównie na tułowiu i w okolicy lędźwiowej, mogą osiągać średnicę do 10–15 cm. Ich

powierzchnia bywa określana jako powierzchnia kostki brukowej [12, 13].

Do objawów małych w kryteriach rozpoznania stwardnienia guzowego należą znamiona bezbarwne typu „confetti”, które występują u 2,8–20% pacjentów. Obserwuje się je głównie u osób dorosłych na powierzchniach wyprostnych przedramion i podudzi. Mają postać licznych, drobnych plamek hipopigmentacyjnych o średnicy 2–3 mm [2, 7, 12, 13].

Wśród małych objawów wymienia się także zmiany zlokalizowane w jamie ustnej. Obserwuje się je u około 30% pacjentów z chorobą Bouneville’a-Pringle’a. Mogą to być włókniaki w obrębie dziąseł, a także ubytki w szkliwie zębów [2, 12–14].

W ostatnich latach odkrycie genów *TSC1* i *TSC2* oraz kodowanych przez nie produktów – hamartyny i tuberyny – pozwoliło poznać i rozszerzyć wiedzę na temat etiopatogenezy stwardnienia guzowego. Kompleks mTOR reguluje progresję cyklu komórkowego w fazie G1, kontroluje mechanizmy translacji, częściowo wpływa na stan fosforylacji regulatorów translacji i cyklu komórkowego oraz zawiaduje transportem aminokwasów licznych linii komórkowych [18]. W przypadku stwardnienia guzowego mutacje w genach *TSC1* i *TSC2* prowadzą do zahamowania szlaku mTOR, a przez to powodują niekontrolowaną syntezę białek, wzrost i proliferację komórek, czego konsekwencją jest tworzenie się guzów. W efekcie kompleks tuberyna-hamartyna traci właściwości supresora nowotworzenia.

Tuberyna hamuje białko RHEB poprzez wykazywanie aktywności GTP-azy i katalizowanie przejścia GTP-RHEB w GDP-RHEB. Białko RHEB odgrywa istotną rolę w przechodzeniu komórek z fazy G0 do G1, a zatem m.in. tuberyna na tej drodze reguluje cykl komórkowy. W warunkach klinicznych dezaktywacja białka RHEB powoduje zahamowanie szlaku mTOR, co z kolei wpływa na regulację fosforylacji kinazy białkowej S6K1. W przypadku wystąpienia mutacji i dezaktywacji kompleksu tuberyna-hamartyna następuje aktywacja szlaku mTOR, fosforylacja kinazy S6K1 i inaktywacja czynnika zapoczątkującego translację 4E (4E-BP1), w wyniku czego czynnik ten jest aktywowany. Kaskada ta umożliwia połączenie się podjednostek rybosomalnych 40S i 60S oraz innych czynników translacyjnych mRNA i rozpoczęcie procesu translacji. Aktywacja szlaku mTOR wiąże się z ważnym zjawiskiem w patogenezie TSC, a mianowicie ze wzrostem ekspresji czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF). Czynnik ten odgrywa ważną rolę w angiogenezie nowotworów. Zwiększoną ekspresję VEGF wielokrotnie stwierdzano zarówno w guzach u pacjentów chorujących na TSC, jak i w modelach doświadczalnych [2, 19–23].

Niezależnie od kompleksu tuberyna-hamartyna, *TSC1* i *TSC2* oddziałują także z innymi białkami, takimi jak: ER-alfa, kalmodulina, p27, SMAD, białka 14-3-3 oraz PAM, jednak fizjologiczne powiązanie tych interakcji wciąż pozostaje niejasne [7, 24].

Do tej pory leczenie stwardnienia guzowego było objawowe, jednak odkrycie znaczenia szlaku mTOR w tworzeniu zmian nowotworowych otworzyło możliwość celowanej terapii tego schorzenia. Najbardziej obiecującym odkryciem jest wpływ sirolimusu (rapamycyny) na szlak mTOR. Związanie sirolimusu z receptorem FK506BP12 powoduje zahamowanie ścieżki mTOR, a przez to zahamowanie rozwoju procesu nowotworzenia, co w rezultacie prowadzi do powstrzymania rozwoju guza. Dodatkowo rapamycyna hamuje angiogenezę guza przez bezpośrednie działanie antyproliferacyjne na komórki śródbłonna [2, 22, 23]. Rapamycyna i jej pochodne, ze względu na swoje działanie immunosupresyjne, znalazły zastosowanie głównie w transplantologii. Działanie antyproliferacyjne na komórki śródbłonna jest wykorzystywane w kardiologii, gdzie rapamycynę stosuje się jako środek zapobiegający restenozom stentów wieńcowych. W kilku badaniach *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach uzyskano również regresję objawów klinicznych w stwardnieniu guzowym leczonym rapamycyną. Podejmowane są próby terapii immunosupresyjnej rapamycyną po transplantacji nerki u chorych z rozpoznaniem stwardnieniem guzowym [4, 22, 23].

W opisanym przez nas przypadku pacjentki po przeszczepieniu nerki leczonej rapamycyną obserwowano znaczącą poprawę zmian skórnych powstałych w przebiegu TSC. Wyniki te korelują z obserwacjami innych autorów, którzy stwierdzili pozytywny wpływ rapamycyny na regresję zmian klinicznych w przebiegu stwardnienia guzowego. Największą poprawę w obrębie naczynek śródbłonna twarzy odnotowywano w 3., 6. i 9. miesiącu terapii sirolimusem. Z kolei nie obserwowano poprawy w plamach w kształcie liścia klonu. Ponadto Hofbauer i wsp. u opisywanego przez nich pacjenta podkreślali wzrost poziomu jakości życia ze względu na dobry efekt kosmetyczny terapii [5, 25].

Z doświadczenia własnego i danych z piśmiennictwa wynika, że zawsze należy rozważyć włączenie rapamycyny jako leku z wyboru w leczeniu stwardnienia guzowego, zwłaszcza u chorych, którzy mieli przeszczepioną nerkę.

PODSUMOWANIE

Pacjenci ze stwardnieniem guzowym wymagają opieki wielospecjalistycznej – nefrologicznej, neurologicznej, a także okulistycznej i psychiatrycznej. Istotne jest badanie dermatologiczne, gdyż zmiany

skórne są najczęściej występującymi objawami choroby. Wydaje się, że przełomem w leczeniu stwardnienia guzowatego stało się odkrycie genów *TSC1* i *TSC2* oraz szlaku mTOR, i co się z tym wiąże – możliwość celowanej terapii rapamycyną. W piśmiennictwie pojawiają się także doniesienia o przypadkach leczenia rapamycyną chorych z TSC, którzy nie wymagali przeszczepienia nerek.

Piśmiennictwo

- Gomez M.R.: Definition and criteria for diagnosis: natural history of cerebral tuberous sclerosis. [w]: Tuberous sclerosis complex. M.R. Gomez, J.R. Sampson, V.H. Whittermore (red.). Oxford Press, New York, 1999, 3-9.
- Józwiak S.: Stwardnienie guzowate. [w]: Choroby nerwowo-skinne. R. Michałowicz, S. Józwiak (red.). Wydawnictwo Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa, 1995, 27-43.
- Szczepeńska M., Szprynger K., Winiarski G., Głowacki J., Zajęcki W.: Powikłania nefrologiczne w zespole stwardnienia guzowatego. Wiadomości Lekarskie 2007, 60, 9-10.
- Domańska-Pakieła D., Kotulska K., Józwiak S., Zegadło-Mylik M.A., Polnik D., Cerera A.: Zmiany skórne w stwardnieniu guzowatym – przydatność kliniczna. Współczesne poglądy na patomechanizm powstawania i leczenia. Przegl Dermatol 2007, 94, 689-694.
- Tarasewicz A., Dębska-Słizień A., Konopa J., Zdrojewski Z., Rutkowski B.: Rapamycin as a therapy of choice after renal transplantation in a patient with tuberous sclerosis complex. Transpl Proc 2009, 41, 3677-3682.
- Tarasewicz A., Zdrojewski Z., Korejwo G., Rutkowski B.: A case of end-stage of renal failure (ESRF) in a patient with tuberous sclerosis complex. Ann Acad Med Gedan 2005, 35 (Supl. 10), 81-89.
- Curatolo P., Bombardieri R., Józwiak S.: Tuberous sclerosis. Lancet 2008, 372, 657-668.
- Schwartz R.A., Fernandez G., Kotulska K., Józwiak S.: Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. J Am Acad Dermatol 2007, 57, 189-202.
- Narayanan V.: Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis. Pediatr Neurol 2003, 29, 404-409.
- Sepp T., Yates J.R., Green A.J.: Loss of heterozygosity in tuberous sclerosis hamartomas. J Med Genet 1996, 33, 962-964.
- Roach E.S., Gomez M.R., Northrup H.: Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical criteria. J Child Neurol 2000, 15, 652-659.
- Tsao H.: Neurofibromatosis and tuberous sclerosis. [w]: Dermatology. J.L. Bologna, J.L. Jorizzo, R. Rapini (red.). Mosby Elsevier, London, 2003, 825-839.
- Caputo R., Tadini G.: Neurocutaneous syndromes. [w]: Atlas of genodermatoses. R. Caputo, G. Tadini (red.). Informa Healthcare, London, 2005, 171-201.
- Barun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.: Dermatology. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2003, 787-805.
- Webb D.W., Clarke A., Fryer A., Osborne J.P.: The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. Br J Dermatol 1996, 135, 1-5.
- Józwiak S., Schwartz R.A.: Dermatologic and stomatologic manifestations of tuberous sclerosis. [w]: Tuberous sclerosis complex: from basic science to clinical phenotypes. P. Curatolo (red.). International Child Neurology. Mac Keith Press, London, 2003, 136-169.
- Domańska-Pakieła D.: Ocena obrazu klinicznego stwardnienia guzowatego w zależności od lokalizacji mutacji w obrębie genu *TSC1* lub *TSC2*. Praca doktorska, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, 2002.
- Senatorski G., Pączek L.: Budowa i specyfika działania sirolimusu. [w]: Sirolimus. Zastosowanie w medycynie. G. Senatorski, L. Pączek (red.). Wydawnictwo Medyczne Górnicki, Wrocław, 2005.
- Tee A.R., Manning B.D., Roux P.P., Cantley L.C., Blenis J.: Tuberous sclerosis complex gene products, tuberin and hamartin, control mTOR signaling by acting as a GTPase-activating protein complex toward. Herb Curr Biol 2003, 13, 1259-1268.
- van Slegtenhorst M., Nellist M., Nagelkerken B.: Interaction between hamartin and tuberin, the *TSC1* and *TSC2* gene products. Hum Mol Genet 1998, 7, 1053-1057.
- Józwiak J., Józwiak S., Grzela T., Łazarczyk M.: Positive and negative regulation of *TSC2* activity and its effects on downstream effectors of the mTOR pathway. Neuromolecular Med 2005, 7, 287-296.
- Józwiak J., Józwiak S., Oldak M.: Molecular activity of sirolimus and its possible application in tuberous sclerosis treatment. Med Res Rev 2006, 15, 287-297.
- Govindarajan B., Brat D., Csete M., Martin W.D., Murad E., Litam K. i inni: Transgenic expression of dominant negative tuberin through a strong constitutive promoter results in a tissue-specific tuberous sclerosis phenotype in the skin and brain. J Biol Chem 2005, 280, 5870-5874.
- Yates J.R.: Tuberous sclerosis. Eur J Hum Genet 2006, 14, 1065-1073.
- Hofbauer B.F., Marcollo-Pini A., Corsenca A., Kistler A.D., French L.E., Wuthrich R.P. i inni: The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis. Br J Dermatol 2008, 159, 473.

Otrzymano: 21 II 2011 r.

Zaakceptowano: 8 III 2011 r.