

Joanna Kohut¹, Bogusław Mazurek¹, Jacek Pająk¹, Lesław Szydłowski¹, Aleksandra Morka²

Aspekty kardiologiczne stwardnienia guzowatego

Cardiovascular considerations in tuberous sclerosis

¹ Klinika Kardiologii Dziecięcej, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lesław Szydłowski

² Klinika Kardiologii Dziecięcej i Kardiochirurgicznej Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie, Wydział Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Janusz Skalski

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Lesław Szydłowski, Klinika Kardiologii Dziecięcej, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach, ul. Medyków 16, 40-752 Katowice, tel.: +48 32 207 18 55, faks: +48 32 207 18 54, e-mail: szydlowski@interia.pl

¹ Department of Paediatric Cardiology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland. Head of the Department: Professor Lesław Szydłowski, MD, PhD

² Department of Paediatric Cardiosurgery and Cardiosurgical Intensive Care of the University Paediatric Hospital, Faculty of Health Sciences, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland. Head of the Department: Professor Janusz Skalski, MD, PhD

Correspondence: Professor Lesław Szydłowski, MD, PhD, Clinic of Paediatric Cardiology, Silesian Child Health Center in Katowice, Medyków 16, 40-752 Katowice, Poland, tel.: +48 32 207 18 55, fax: +48 32 207 18 54, e-mail: szydlowski@interia.pl

Streszczenie

Stwardnienie guzowate to genetycznie uwarunkowany zespół, dziedziczony w sposób autosomalny dominujący, o częstości występowania około 1:10 000, a w populacji dziecięcej 1:6800, spowodowany mutacją jednego z dwóch genów: *TSC1* na chromosomie 9. (9q34) lub *TSC2* na chromosomie 16. (16p13.3). Szczegółowe amerykańskie wytyczne dla kardiologów z 2014 roku podkreślają dużą różnorodność fenotypową stwardnienia guzowatego. Możliwe jest zarówno występowanie bardzo wczesnych manifestacji choroby, pod postacią obserwowanych już w 15. tygodniu życia płodowego guzów serca typu *rhabdomyoma*, jak i pojawianie się objawów kardiologicznych (zwłaszcza zaburzeń przewodnictwa) u osób dorosłych ze stwardnieniem guzowatym, które wcześniej takich objawów nie miały. Do problemów kardiologicznych u osób ze stwardnieniem guzowatym, poza guzami serca, zaburzeniami rytmu i przewodnictwa, należą również rzadsze nieprawidłowości, takie jak koarktacja aorty, tętniak aorty piersiowej lub brzusznej, *rhabdomyositis* (rzadka forma kardiomiopatii) oraz nadciśnienie tętnicze. Echokardiografia jest metodą z wyboru w diagnostyce zajęcia serca w przebiegu stwardnienia guzowatego. Guzy serca typu *rhabdomyoma* mają tendencję do pojawiania się pomiędzy 20. a 30. tygodniem życia płodowego. Alternatywą, a czasem uzupełnieniem badania echokardiograficznego w diagnostyce guzów serca w stwardnieniu guzowatym jest rezonans magnetyczny serca. W ostatnich 5 latach ukazały się pojedyncze doniesienia o zastosowaniu ewerolimusu w indukowaniu szybkiego zaniku guzów typu *rhabdomyoma* w opornej na typowe leczenie farmakologiczne niewydolności serca. Jednak większość guzów serca typu *rhabdomyoma* zanika samoistnie w ciągu pierwszego roku życia dziecka. Sporadycznie chorzy wymagają interwencji kardiochirurgicznej w celu usunięcia guzów serca, będących przyczyną opornej na leczenie farmakologiczne niewydolności serca.

Słowa kluczowe: stwardnienie guzowate, pierwotne guzy serca, *rhabdomyoma*

Abstract

Tuberous sclerosis complex is a genetic condition with an autosomal dominant pattern of inheritance, with an incidence of approximately 1:10,000, and 1:6,800 in the paediatric population, caused by a mutation of either of two genes: *TSC1* on chromosome 9 (9q34) or *TSC2* on chromosome 16 (16p13.3). Detailed American guidelines for cardiologists published in 2014 emphasize the vast assortment of phenotypes that may be found on tuberous sclerosis complex spectrum. The condition may manifest either very early, with foetal cardiac rhabdomyomas, observed as early as at 15 weeks of gestation, or with cardiovascular symptoms (aberrant cardiac conduction in particular) in adult tuberous sclerosis complex patients with no previous history of any such symptoms. Cardiovascular manifestations in tuberous sclerosis complex patients, apart from rhabdomyomas, arrhythmia and conduction disorders, include also rarer symptoms, such as coarctation of the aorta, thoracic or abdominal aortic aneurysms, rhabdomyositis (a rare form of cardiomyopathy), and hypertension. Echocardiography is the method of choice in the diagnosis of cardiac involvement in the course of tuberous sclerosis complex. Rhabdomyomas tend to occur between 20 and 30 weeks of foetal life. Cardiac magnetic resonance imaging can be used as an alternative, and sometimes as a useful adjunct to echocardiography in the diagnostic workup of tuberous sclerosis complex. In the past 5 years, there have been some reports regarding the use of everolimus to induce prompt regression

of rhabdomyomas in cases of heart failure resistant to conventional pharmacotherapy. The natural history of a vast majority of rhabdomyomas, however, is spontaneous regression within the child's first year of life. In isolated cases, cardiac surgery is required to excise the tumours causing refractory heart failure.

Keywords: tuberous sclerosis, primary cardiac tumours, rhabdomyoma

KRÓTKI RYS HISTORYCZNY

Stwardnienie guzowate (SG, choroba Bourneville'a – *tuberous sclerosis complex*, TSC) początkowo uważano za chorobę neurologiczną⁽¹⁾. Na początku XX wieku opisano triadę jej objawów zwanych triadą Vogta, na którą składały się: padaczka, upośledzenie rozwoju umysłowego i charakterystyczne zmiany skórne na twarzy, tzw. znamię Pringle'a, określane jako *adenoma sebaceum*⁽²⁾. Obecnie wiadomo, że tylko u 29% chorych występują wszystkie trzy objawy, podczas gdy u 6% nie wykrywa się żadnego z nich⁽³⁾.

Dopiero w 1979 roku Gomez opisał pełne spektrum kliniczne SG i ustanowił nowy zestaw kryteriów diagnostycznych, które zastąpiły triadę Vogta⁽⁴⁾. Guzy serca typu *rhabdomyoma* należą do najwcześniejszych wykrywanych w rozwoju osobniczym zmian i stanowią jedno z tzw. dużych kryteriów diagnostycznych⁽⁵⁾. Znaczenie konsultacji kardiologicznej w tej jednostce chorobowej uzmysławia fakt, że powikłania kardiologiczne są najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów z SG w pierwszej dekadzie życia⁽⁶⁾.

W 2012 roku zaproponowano, a w 2013 roku opublikowano nowe kryteria diagnostyczne, według których objawy kliniczne nadal stanowią podstawę rozpoznania^(5,7). Do uprzednio ustalonych kryteriów dołączono jednak wyniki badań genetycznych i zredukowano je z trzech poziomów (możliwe, prawdopodobne, definitywne rozpoznanie kliniczne) do dwóch (możliwe, definitywne rozpoznanie kliniczne)⁽⁵⁾. Obecnie można ustalić rozpoznanie SG jedynie na podstawie wyniku badań genetycznych^(5,7).

PODŁOŻE GENETYCZNE I PATOGENEZA ZMIAN

SG to genetycznie uwarunkowany zespół, dziedziczony w sposób autosomalny dominujący, o częstości występowania około 1:10 000, a w populacji dziecięcej 1:6800^(8,9). Spowodowany jest mutacją jednego z dwóch genów: *TSC1* na chromosomie 9. (9q34) lub *TSC2* na chromosomie 16. (16p13.3)^(10,11). Gen *TSC1* koduje białko hamartynę, a gen *TSC2* białko tuberynę⁽¹²⁾. Białka te tworzą razem kompleks hamujący aktywność szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycin*) i w ten sposób regulują fosforylację kinazy białkowej S6 (S6K). Tuberyna wykazuje aktywność GTP-azy i hamuje należące do rodziny Ras białka G (Rap1, Rab2 i Rheb). Białko Rheb pełni istotną funkcję w przechodzeniu komórki z fazy G0 do G1, dlatego kompleks hamartyna–tuberyna reguluje cykl komórkowy⁽¹³⁾.

A BRIEF HISTORY

Tuberous sclerosis complex (TSC, Bourneville disease) was initially considered a neurological condition⁽¹⁾. In the early 1900s, its clinical presentation with the triad known as Vogt's triad of symptoms was described, including seizures, mental retardation, and characteristic facial cutaneous lesions, or the so-called Pringle's sign, or adenoma sebaceum⁽²⁾. It is currently a well-established fact that as little as 29% of all TSC patients develop all three symptoms, whereas in 6% none of the three is identified⁽³⁾.

It was only in 1979 that Gomez described the full clinical spectrum of TSC, establishing a new set of diagnostic criteria that replaced Vogt's triad⁽⁴⁾. Rhabdomyomas are among the earliest signs in the patient's developmental cycle and are classified among the so-called major diagnostic features⁽⁵⁾. The paramount importance of cardiovascular care in this disease entity is demonstrated by the fact that cardiovascular complications are the most prevalent cause of mortality in TSC patients under 10 years old⁽⁶⁾.

In 2012, a set of new diagnostic criteria was suggested, followed by their publication in 2013. Under the revised criteria, clinical manifestations remain the basis for diagnosis^(5,7). Clinical genetic testing has been added to the previously established criteria. The designation of three levels of clinical diagnosis (definite, probable, or possible) has been simplified to either "definite" or "possible"⁽⁵⁾. At present, genetic testing is sufficient to establish a TSC diagnosis^(5,7).

GENETIC BACKGROUND AND PATHOGENESIS

TSC is a genetic condition with autosomal dominant pattern of inheritance, with incidence estimated at 1:10,000 in overall and 1:6,800 within the paediatric population^(8,9). It has been mapped to a mutation in either of two tumour suppressor genes, namely *TSC1* on chromosome 9 (9q34) or *TSC2* on chromosome 16 (16p13.3)^(10,11), with *TSC1* responsible for encoding protein hamartin, and *TSC2* encoding protein tuberin⁽¹²⁾. The proteins combined are involved in inhibiting the activity of mTOR (mammalian target of rapamycin) pathway, thus controlling the phosphorylation of S6 kinase (S6K). Tuberin is known to activate GTPase and inhibit G proteins from the Ras family, including Rap1, Rab2 and Rheb. Rheb plays a major role in cell cycle progression, namely the transition from G0 to G1 phase, hence the hamartin-tuberin complex regulates the cell cycle⁽¹³⁾.

Wykazano, że kompleks tuberyna–hamartyna może być nieaktywny nie tylko ze względu na podwójną mutację któregoś z genów kodujących te białka. Przykładowo tuberyna może ulegać fosforylacji przez wiele kinaz aktywowanych w różnych warunkach patologicznych. Ostatecznie kompleks ten traci właściwości supresora nowotworzenia. Aktywacja szlaku mTOR wiąże się również ze wzrostem ekspresji VEGF (naczyniowo–śródbłonkowy czynnik wzrostu)⁽¹³⁾. Czynnik ten odgrywa kluczową rolę w waskularyzacji nowotworów, umożliwiając im wzrost i ułatwiając rozsiew. W wielu guzach w SG stwierdza się zwiększoną ekspresję VEGF⁽¹⁴⁾.

ZNACZENIE NOWYCH WYTYCZNYCH POSTĘPOWANIA DLA KARDIOLOGÓW

W 2013 roku opublikowano nie tylko nowe kryteria diagnostyczne SG⁽⁷⁾, ale również zalecenia dotyczące postępowania i nadzoru⁽¹⁵⁾. Opierając się na powyższych publikacjach, w 2014 roku wydano szczegółowe amerykańskie wytyczne dla kardiologów⁽⁵⁾, w których podkreślono dużą różnorodność fenotypową SG. Możliwe jest zarówno występowanie bardzo wczesnych manifestacji choroby, pod postacią obserwowanych już w 15. tygodniu życia płodowego guzów serca typu *rhabdomyoma*, jak i pojawianie się objawów kardiologicznych (zwłaszcza zaburzeń przewodnictwa w sercu) u osób dorosłych z SG, u których wcześniej te objawy nie występowały. Wobec tego zaleca się konsultacje kardiologiczne we wszystkich grupach wiekowych osób z SG. W szczególności należy podkreślić wartość echokardiografii płodowej u matek chorujących na SG, których dzieci częściej chorują na ten zespół niż ogólna populacja.

Wobec możliwości wczesnego wykrycia guzów serca w ECHO płodowym w wytycznych podkreślono podstawowe znaczenie kardiologa dziecięcego, który po stwierdzeniu powyższych zmian powinien skierować matkę do innych specjalistów, w szczególności neurologa i genetyka⁽⁵⁾. W materiale Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie mnogie guzy serca były w 100% związane z rozpoznaniem SG. W przypadku guzów pojedynczych SG rozpoznano u około 70% chorych⁽¹⁶⁾. Dodatkowym badaniem potwierdzającym rozpoznanie może być obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) mózgu płodu wykonane pod koniec ciąży. Badanie takie ma przewagę nad badaniem po urodzeniu, gdyż nie wymaga żadnego przygotowania płodu ani ciężarnej. Jest również bezpieczne, opiera się bowiem na indukcji magnetycznej, a nie promieniowaniu rentgenowskim. Stwierdzenie zmian w MRI u dziecka z guzami serca jest równoznaczne z rozpoznaniem SG⁽¹⁶⁾, ponieważ spełnione zostaje wówczas kryterium diagnostyczne jednoczesnego występowania dwóch „dużych” objawów SG.

Po osiągnięciu wieku dorosłego istotne jest planowe przekazanie chorego z SG, który wykazuje objawy kardiologiczne lub nie, spod opieki kardiologa dziecięcego w ręce kardiologa dorosłych.

However, the tuberin–hamartin complex has been shown to be inactive not only as a result of double mutation of either of the genes encoding the proteins in question. For instance, tuberin may be phosphorylated by multiple kinases activated under various pathological conditions. Ultimately, the complex loses its ability to suppress malignant growth. The activation of mTOR pathway is linked to increased VEGF (vascular epithelial growth factor) expression⁽¹³⁾. The factor is known to drive tumour vascularisation, thereby promoting tumour growth and metastasis. Increased VEGF expression is found in many TSC tumours⁽¹⁴⁾.

IMPACT OF NEW MANAGEMENT GUIDELINES FOR CARDIOLOGISTS

Apart from the revised diagnostic criteria⁽⁷⁾, also guidelines for the management and surveillance of TSC patients were published in 2013⁽¹⁵⁾. In 2014, detailed American guidelines for cardiologists followed⁽⁵⁾, emphasizing the large phenotypic variability of TSC. The disease may manifest very early, with rhabdomyomas seen *in utero* already at 15 weeks of gestation, or very late in life, with cardiovascular disorders (anomalous cardiac conduction in particular) experienced by adult TSC patients with no previous symptoms. Hence, the need for cardiovascular consultation and care across all age groups of TSC patients alike. The importance of foetal echocardiogram in mothers suffering from TSC should be especially stressed, as TSC incidence is higher in children of affected mothers than in the general population.

Considering the possibility of early detection of heart tumours in foetal echocardiography, the guidelines stress the role of paediatric cardiologists, who, upon such a diagnosis, should make appropriate subspecialty referrals, including neurology and genetics⁽⁵⁾. In the material collected by the Department of Neurology and Epileptology of the Children’s Memorial Health Institute in Warsaw (*Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, IPCZD*), multiple heart tumours were in 100% of cases associated with a diagnosis of TSC. For solitary tumours, TSC was diagnosed in approximately 70% of cases⁽¹⁶⁾. Brain magnetic resonance imaging (MRI) performed *in utero* towards the end of pregnancy may be a useful supplement confirming the diagnosis. It is superior to one conducted post-natally, as it does not require any preprocedural management for either the foetus or the mother. It is also safe, being based on magnetic induction, not ionising radiation. Detection of brain lesions upon MRI of an infant with heart tumours is consistent with a diagnosis of TSC⁽¹⁶⁾, since the diagnostic criterion of a simultaneous presence of two major TSC features is then satisfied.

Once a TSC patient (regardless whether they experience cardiovascular symptoms or not) reaches adulthood, timely transition from paediatric to adult cardiology care is important.

Zalecenia kardiologiczne dotyczące nadzoru i postępowania w **podejrzeniu lub świeżym rozpoznaniu** SG (według Kruegera)⁽¹⁵⁾:

1. Wskazane jest wykonanie płodowego ECHO w celu wykrycia przypadków z dużym ryzykiem niewydolności serca po urodzeniu w przebiegu guza/guzów typu *rhabdomyoma*.
2. Zalecane jest wykonanie badania elektrokardiograficznego (EKG), w szczególności u dzieci w wieku <3 lat.
3. Wskazane jest wykonanie EKG w każdej grupie wiekowej w celu wykrycia zaburzeń przewodnictwa.

Zalecenia kardiologiczne dotyczące nadzoru i postępowania u osób z **rozpoznanym** (w sposób definitywny lub możliwy) SG (według Kruegera)⁽¹⁵⁾:

1. Wskazane jest wykonywanie ECHO co rok do 3 lat u dzieci bez objawów kardiologicznych aż do czasu zniknięcia guza/guzów serca typu *rhabdomyoma*. U dzieci z objawami kardiologicznymi wykonywanie ECHO (lub obrazowanie inną metodą, np. MRI) może być wskazane w krótszych odstępach czasu.
2. Wskazane jest wykonywanie EKG co 3 do 5 lat u osób bez objawów kardiologicznych w celu wykrycia zaburzeń przewodnictwa. U osób z objawami kardiologicznymi zastosowanie EKG (lub bardziej zaawansowanych metod diagnostycznych, np. 24-godzinne EKG) może być wskazane w krótszych odstępach czasu.

ZNACZENIE ECHOKARDIOGRAFII W SG

Echokardiografia jest metodą z wyboru w diagnostyce zajęcia serca w przebiegu SG. Guzy serca typu *rhabdomyoma* mają tendencję do pojawiania się pomiędzy 20. a 30. tygodniem życia płodowego w SG, a częstość rozpoznań wewnątrzmacicznych w ostatnich latach znacznie rośnie. Najwcześniejsze wykrycie guzów tego rodzaju jak dotąd opisano w 15. tygodniu⁽¹⁷⁾. Wykrycie guza/guzów serca często jest pierwszym symptomem SG⁽¹⁸⁾.

Guzy mogą prezentować się w ECHO jako struktura o wzmożonej echogeniczności, zaburzenie rytmu serca, obrzęk płodu lub wysięk osierdziowy. Mogą się zwiększać w trakcie drugiej połowy ciąży, być może na skutek zmian hormonalnych u matki. U większości płodów nie wywołują zaburzeń, mogą jednak prowadzić do obumarcia płodu (w szczególności przy guzach >20 mm i w obrzęku płodu)⁽¹⁹⁾ oraz powodować objawy bezpośrednio po urodzeniu lub w 1. roku życia dziecka. U 90% chorych na SG guzy są mnogie, co ma szczególne znaczenie diagnostyczne^(20,21). W obrazie ECHO guzy mają wielkość od kilku milimetrów do kilku centymetrów, są zazwyczaj okrągłe i nie posiadają torebki (ryc. 1). Są homogenne i hiperechogeniczne w porównaniu z otaczającym mięśnieniem sercowym. Zwykle umieszczone są w mięśniówce komór serca, z równą częstością w prawej i lewej komorze, również śródprzegrodowo. Guzy mogą upośledzać dopływ krwi do komór lub odpływ z nich, zmieniać kierunek przepływu przez otwór owalny, jak również prowadzić

Cardiovascular recommendations in regards to surveillance and management for patients with **newly diagnosed or suspected TSC** (according to Krueger) include⁽¹⁵⁾:

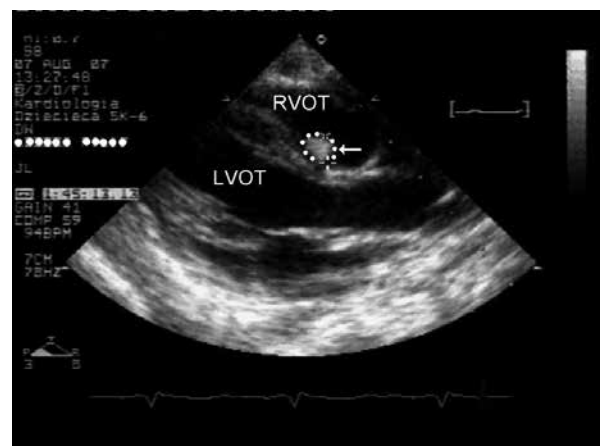
1. Foetal echocardiogram is recommended to identify those individuals with a high postnatal risk of heart failure in the course of rhabdomyomas.
2. In paediatric patients, especially younger than three years of age, an electrocardiogram (ECG) should be obtained.
3. As conduction defects may be present, a baseline ECG is recommended in all age groups.

Ongoing cardiologic surveillance and management considerations for patients **previously diagnosed** with TSC (possible or definitive diagnosis) (according to Krueger) include⁽¹⁵⁾:

1. Follow-up echocardiogram should be performed every 1–3 years in asymptomatic paediatric patients until rhabdomyomas regress. In patients with cardiovascular symptoms more frequent interval echocardiogram assessment (or imaging with another modality, such as MRI) may be needed.
2. ECG is recommended at minimum every 3–5 years in patients without cardiovascular symptoms to monitor for conduction defects. In patients with clinical symptoms, more frequent interval ECG assessment may be needed (including ambulatory 24-h event monitoring).

ROLE OF ECHOCARDIOGRAPHY IN TSC

Echocardiogram is the method of choice for the diagnostic workup of cardiac involvement in the course of TSC. Rhabdomyomas typically occur between 20 and 30 weeks



Ryc. 1. Badanie echokardiograficzne w osi długiej projekcji przy-mostkowej. Niewielki guz 5 × 6 mm (strzałka) w drodze wypływu z prawej komory (RVOT) u 4-miesięcznego niemowlęcia z SG

Fig. 1. Echocardiogram of a 4-month-old infant, parasternal long-axis view. Visible a small tumour sized 5 × 6 mm (arrow) situated in the right ventricular outflow tract (RVOT)

do niewydolności serca. Jeśli guzy lokalizują się w przedsiionkach, mogą uciskać tętnice wieńcowe, prowadząc do niedokrwienia mięśnia sercowego⁽²²⁾.

Z niewiadomych przyczyn większość guzów serca typu *rhabdomyoma* zanika samoistnie w ciągu 1. roku życia dziecka, dlatego widoczna jest tendencja do rzadszego ich występowania u dzieci z SG >2. roku życia⁽²³⁾. Wyjątek stanowią niektóre dzieci leczone kortykotropiną (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) z powodu napadów skłonów, u których zaobserwowano powiększanie się masy guzów⁽²⁴⁾. Z tego powodu zaleca się częste wykonywanie ECHO w tej grupie chorych z SG. Alternatywną metodą obrazowania, a czasem uzupełnieniem ECHO w diagnostyce guzów serca w SG jest MRI. W badaniu tym łatwiej niż w ECHO można określić stosunek guza/guzów do prawidłowego mięśnia sercowego i dużych naczyń. Dodatkowo w MRI można w sposób bardziej wiarygodny i powtarzalny określić funkcję skurczową komór serca. W przypadku pojedynczych guzów serca (mniej typowych dla SG) ocena guza w MRI w wiarygodny sposób może określić charakter zmiany. Przeprowadzenie MRI u noworodków i dzieci <8. roku życia wymaga ogólnego znieczulenia. Biorąc pod uwagę wymienione właściwości, wykonanie MRI serca u dzieci z SG zwykle ogranicza się do przypadków budzących wątpliwości diagnostyczne lub wymagających operacji⁽⁵⁾.

ZABURZENIA RYTMU SERCA I PRZEWODNICTWA U CHORYCH Z SG

Zaburzenia rytmu serca i przewodnictwa występują u około 10% osób z SG^(25,26). Ich istnienie tłumaczy się specyficznym dla danego chorego umiejscowieniem guzów/guza serca typu *rhabdomyoma*. Objawy zaburzeń rytmu serca i przewodnictwa u chorych z SG są różnorodne – od zaburzeń bezobjawowych poprzez dołączającą się męczliwość, omdlenia, napadową tachykardię aż do zatrzymania czynności serca i nagłej śmierci⁽²⁷⁾. Różnicowanie przyczyn omdlenia i osłabienia w SG jest trudne, gdyż często mają one podłoże pozasercowe (najczęściej neurologiczne)⁽²⁸⁾. W leczeniu zaburzeń rytmu serca i przewodnictwa wykorzystuje się wszystkie dostępne metody (w tym wszczepianie rozruszników i defibrylatorów). Podkreślić jednak należy mniejszą skuteczność metod ablacyjnych, prawdopodobnie z powodu liczby i wielkości guzów serca oraz możliwego wpływu całej masy guza na występowanie arytmii⁽⁵⁾.

INNE ZABURZENIA KARDIOLOGICZNE U CHORYCH Z SG

Poza guzami serca i/lub zaburzeniami rytmu serca oraz przewodnictwa u chorych z SG mogą występować inne, rzadsze problemy kardiologiczne:

- koarktacja aorty, czasem tętniak aorty piersiowej lub brzusznej;
- *rhabdomyositis* – rzadka forma kardiomiopatii, której podłożem są guzki w miokardium, niewidoczne

of foetal life in the course of TSC, and diagnoses *in utero* have been increasingly frequent over the recent years. The earliest diagnosis has been reported to have been made at 15 weeks of gestation⁽¹⁷⁾. Identification of rhabdomyomas is frequently the first sign of TSC⁽¹⁸⁾.

Rhabdomyoma may present in an echocardiogram as a structure of increased echogenicity, arrhythmia, foetal hydrops or pericardial effusion. They may increase in the second half of pregnancy, supposedly due to hormonal changes in the mother. They do not cause disorders in the majority of cases, yet they have also been known to lead to foetal death (especially in the case of tumours >20 mm or foetal hydrops)⁽¹⁹⁾ as well as to become symptomatic postnatally or within the infant's first year of life. In 90% of TSC patients, rhabdomyomas are multiple in number, which is diagnostically significant^(20,21). In echocardiogram, the tumours vary in size from a few millimetres to several centimetres, are typically round-shaped and non-encapsulated (Fig. 1). They are homogeneous and hyperechoic compared with the surrounding myocardium. The typical location is the ventricular myocardium, with no predilection for either the left or the right side, but sometimes are also found in septal location. Tumours may interfere with blood inflow or outflow, cause redirection of flow across the foramen ovale, and lead to heart failure. If rhabdomyomas are found in the atria they may compress the coronary arteries, causing myocardial ischaemia⁽²²⁾.

For unknown reasons, the majority of rhabdomyomas disappear spontaneously within the child's first year of life, hence the tendency for lower rhabdomyoma incidence in TSC patients older than 2 years⁽²³⁾. Some children treated with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy for infantile spasms seem to be an exception, as increase in the size of tumours has been observed in such cases⁽²⁴⁾. For this reason, more frequent interval echocardiogram assessments are recommended in this group of patients.

MRI is an alternative method of imaging, and sometimes an adjunct to echocardiography in the diagnostic work-up of rhabdomyomas in TSC. It is easier to evaluate the proximity of the tumour/tumours to the healthy myocardium and large vessels in MRI, and also estimate ventricular systolic function in a more reliable and reproducible way. In the case of solitary rhabdomyoma (which are less characteristic for TSC), MRI may help identify the lesion's character. Cardiac MRI in neonates and children under 8 years old must be performed under general anaesthesia. This considered, MRI in children with TSC is usually performed only in cases raising diagnostic doubts or requiring surgical intervention⁽⁵⁾.

ARRHYTHMIA AND ANOMALOUS CONDUCTION IN TSC PATIENTS

Disorders of heart rhythm and conduction occur in approximately 10% of TSC patients^(25,26). They have been linked to the location of specific rhabdomyomas.

w badaniach obrazowych, a jedynie w preparacie histopatologicznym – stan ten może być przyczyną nagłej śmierci sercowej w przebiegu niepoddającej się leczeniu tachykardii komorowej lub nawrotowej tachykardii nadkomorowej;

- nadciśnienie tętnicze (ze zwężeniem tętnic nerkowych lub bez).

FARMAKOLOGICZNE LECZENIE KARDIOLOGICZNE W SG

Niewydolność serca (na skutek guzów serca i/lub zaburzeń rytmu serca) występuje w SG tylko u około 2–5% dzieci^(29,30). Leczenie objawowe farmakologiczne jest typowe (preparaty naparstnicy, inhibitory ACE, diuretyki, leki antyarytmiczne). Jeśli przyczyną niewydolności są zaburzenia napływu/odpływu krwi z powodu guza/guzów serca, to z uwagi na tendencję do ich zmniejszania się i zaniku wskazana jest postawa wyczekująca (*watchful waiting*). Oporna na leczenie farmakologiczne niewydolność serca w przebiegu guza/guzów jest wskazaniem do operacji kardiologicznej⁽⁵⁾. Chorzy powinni być kierowani do ośrodków referencyjnych dysponujących zapleczem intensywnej terapii i kardiologii.

W ostatnich 5 latach ukazały się pojedyncze doniesienia o zastosowaniu ewerolimusu, jednego z inhibitorów szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycin*; w tej grupie leków występuje też sirolimus) w indukowaniu szybkiego zaniku guzów typu *rhabdomyoma* w opornej na typowe leczenie farmakologiczne niewydolności krążenia^(31–35). Należy podkreślić, że ewerolimus jest obecnie zarejestrowany w USA i Unii Europejskiej jedynie do leczenia występujących w przebiegu SG guzów mózgu typu SEGA (*subependymal giant cell astrocytomas* – podwściółkowe gwiaździki olbrzymiokomórkowe) i guzów nerek typu AML (*angiomyolipoma* – naczyniakomięśniakotłuszczak). Z kolei sirolimus (rapamycyna) stosowany jest w transplantologii i leczeniu raka jasnokomórkowego nerek. Inhibitory szlaku mTOR wpływają na układ odpornościowy oraz zdolność komórek do wzrostu i podziału, dlatego w długiej perspektywie czasowej mogą nasilać ryzyko zakażeń i nowotworzenia.

Uzupełnieniem postępowania farmakologicznego w SG powinny być zalecenia dietetyczne. Dotyczą one w szczególności dorosłych chorych z SG i obejmują zalecenia niepalenia tytoniu, zwalczania hiperlipidemii (dieta niskotłuszczowa, ćwiczenia fizyczne) oraz monitorowania ciśnienia tętniczego krwi.

LECZENIE KARDIOCHIRURGICZNE W SG

Operacje kardiologiczne w SG rzadko są konieczne. Chorzy wymagający interwencji kardiologicznej w celu usunięcia guzów serca, będących przyczyną opornej na leczenie niewydolności krążenia, to pacjenci wysokiego ryzyka operacyjnego. Jednak zazwyczaj wystarczająca jest

The signs of arrhythmia and aberrant conduction in TSC patients range from asymptomatic disorders, fatigue, syncope, episodes of tachycardia, to heart arrest and sudden death⁽²⁷⁾. The differential diagnosis of syncope and fatigue in the course of TSC is challenging, as non-cardiovascular background (typically neurologic events) is common⁽²⁸⁾. A whole range of treatment options is utilised in the management of arrhythmia and anomalous conduction, including implanted pacemakers or defibrillators. Cardiac ablation appears to be less successful, probably owing to the number and size of the heart tumours and the possible effect of the entire tumour on the presence of arrhythmia⁽⁵⁾.

OTHER CARDIOVASCULAR DISORDERS IN TSC PATIENTS

Apart from rhabdomyomas, arrhythmia and conduction anomalies, other, less frequent cardiovascular symptoms may be present in TSC patients, including:

- coarctation of the aorta, sometimes thoracic or abdominal aortic aneurysm;
- rhabdomyositis – a rare form of cardiomyopathy caused by tumours in the myocardium invisible in imaging tests (identifiable only by histopathological examination of tissue), potentially leading to sudden cardiac death in the course of refractory ventricular tachycardia or atrioventricular nodal reentry tachycardia (AVNRT);
- hypertension (with or without renal artery stenosis, RAS).

PHARMACOLOGY-BASED THERAPY IN TSC

Heart failure (caused by heart tumours and/or arrhythmia) is present in as little as 2–5% of paediatric TSC patients^(29,30). Symptomatic pharmacology-based management is typical, including digitalis preparations, ACE inhibitors, diuretic agents and antiarrhythmic drugs. If heart failure is caused by inflow/outflow obstruction by tumours, “watchful waiting” is the recommended approach. If heart failure in the course of cardiac tumours is refractory, surgical intervention is indicated⁽⁵⁾. The patients should then be invariably referred to tertiary centres with intensive care and cardiac surgery infrastructure.

Over the past 5 years, there have been some reports on off-label use of everolimus, an mTOR (mammalian target of rapamycin) pathway inhibitor, to induce fast tumour regression in refractory heart failure^(31–35). It needs pointing out that the registered use of everolimus in TSC has so far been limited in the US and EU to the treatment of subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) and angiomyolipomas. Sirolimus (rapamycin), in turn, is used to prevent organ transplant rejection and to treat clear-cell renal carcinoma. However, mTOR inhibitors affect the immune system and cell growth and proliferation, hence in the long-term may contribute to an increased risk for infections and malignancies.

częściowa resekcja guzów, zwłaszcza jeśli całkowite usunięcie ich masy łączyłoby się z uszkodzeniem innych istotnych życiowo części serca. Przeszczep serca jest możliwy w SG, ale wiąże się z dużym ryzykiem, z powodu występującego u osób z SG niskiego progu gotowości drgawkowej, ryzyka zakażeń i nowotworzenia⁽⁵⁾.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Bourneville DM: Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales: idiote et épilepsie hémiplegique. Arch Neurol 1880; 1: 81–91.
2. Vogt H: Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der verschiedenen Idiotie-Formen. Mschr Psychiat Neurol 1908; 24: 106–117.
3. Roach ES, Gomez MR, Northrup H: Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. J Child Neurol 1998; 13: 624–628.
4. Gómez MR: Definition and criteria for diagnosis: natural history of cerebral tuberous sclerosis. In: Gómez MR, Sampson JR, Whittemore VH (eds.): Tuberous Sclerosis Complex. Oxford University Press, New York 1999: 10–24.
5. Hinton RB, Prakash A, Romp RL *et al.*; International Tuberous Sclerosis Consensus Group: 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: e001493.
6. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT *et al.*: Causes of death in patients with tuberous sclerosis. Mayo Clin Proc 1991; 66: 792–796.
7. Northrup H, Krueger DA; 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.
8. Józwiak S: Stwardnienie guzowate. In: Michałowicz R, Józwiak S (eds.): Choroby nerwowo-skróne. CZD, Warszawa 1995.
9. Ahlsén G, Gillberg IC, Lindblom R *et al.*: Tuberous sclerosis in Western Sweden. A population study of cases with early childhood onset. Arch Neurol 1994; 51: 76–81.
10. van Slechtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C *et al.*: Identification of the tuberous sclerosis gene *TSC1* on chromosome 9q34. Science 1997; 277: 805–808.
11. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium: Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. Cell 1993; 75: 1305–1315.
12. Kwiatkowski DJ: Tuberous sclerosis complex: from tubers to mTOR. Ann Hum Genet 2003; 67: 87–96.
13. Domańska-Pakieła D, Kotulska K, Józwiak S *et al.*: Zmiany skórne w stwardnieniu guzowatym – przydatność kliniczna, współczesne poglądy na patomechanizm powstawania i leczenia. Przegl Dermatol 2007; 94: 689–694.
14. El-Hashemite N, Walker V, Zhang H *et al.*: Loss of *Tsc1* or *Tsc2* induces vascular endothelial growth factor production through mammalian target of rapamycin. Cancer Res 2003; 63: 5173–5177.
15. Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group: Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 Interna-

Pharmacotherapy in TSC should be accompanied by an adequate diet and lifestyle, especially in adult TSC patients. The recommendations include a smoking-free lifestyle, low-fat diet to counteract hyperlipidaemia, physical activity (exercise), and blood pressure monitoring.

CARDIAC SURGERY INTERVENTION IN TSC

Cardiac surgical treatment is rarely needed in TSC. Patients that require surgical resection of rhabdomyomas causing refractory cardiovascular failure are considered to be high-risk surgical candidates. Typically, partial tumour resection is sufficient, especially if complete removal would compromise other vital structures within the heart. Heart transplantation can be considered in some cases, yet it is associated with a significant risk due to a low seizure threshold as well as a risk for infections and malignancies in TSC patients⁽⁵⁾.

Conflict of interest

Authors of this publication do not report any financial or personal connections with other people or organizations which would have had influence on the content of the publication or which would claim the rights to this publication.

- tional Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol 2013; 49: 255–265.
16. Józwiak S, Respondek-Liberska M, Domańska-Pakieła D *et al.*: May we prevent epilepsy in tuberous sclerosis complex? Eur J Paediatr Neurol 2008; 12 Suppl 1: S13.
17. Tworetzky W, McElhinney DB, Margossian R *et al.*: Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in the fetus and neonate. Am J Cardiol 2003; 92: 487–489.
18. Datta AN, Hahn CD, Sahin M: Clinical presentation and diagnosis of tuberous sclerosis complex in infancy. J Child Neurol 2008; 23: 268–273.
19. Chao AS, Chao A, Wang TH *et al.*: Outcome of antenatally diagnosed cardiac rhabdomyoma: case series and a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31: 289–295.
20. Harding CO, Pagon RA: Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma. Am J Med Genet 1990; 37: 443–446.
21. Groves AM, Fagg NL, Cook AC *et al.*: Cardiac tumours in intrauterine life. Arch Dis Child 1992; 67: 1189–1192.
22. Geva T, Santini F, Pear W *et al.*: Cardiac rhabdomyoma. Rare cause of fetal death. Chest 1991; 99: 139–142.
23. Józwiak S, Schwartz RA, Janniger CK *et al.*: Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. J Child Neurol 2000; 15: 652–659.
24. Hishitani T, Hoshino K, Ogawa K *et al.*: Rapid enlargement of cardiac rhabdomyoma during corticotropin therapy for infantile spasms. Can J Cardiol 1997; 13: 72–74.
25. Bosi G, Lintermans JP, Pellegrino PA *et al.*: The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis. Acta Paediatr 1996; 85: 928–931.
26. DiMario FJ Jr, Diana D, Leopold H *et al.*: Evolution of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex. Clin Pediatr (Phila) 1996; 35: 615–619.
27. Byard RW, Blumbergs PC, James RA: Mechanisms of unexpected death in tuberous sclerosis. J Forensic Sci 2003; 48: 172–176.

28. Cowley CG, Tani LY, Judd VE *et al.*: Sinus node dysfunction in tuberous sclerosis. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 51–52.
29. Nir A, Tajik AJ, Freeman WK *et al.*: Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma. *Am J Cardiol* 1995; 76: 419–421.
30. Józwiak S, Kotulska K, Kasprzyk-Obara J *et al.*: Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatrics* 2006; 118: e1146–e1151.
31. Tiberio D, Franz DN, Phillips JR: Regression of a cardiac rhabdomyoma in a patient receiving everolimus. *Pediatrics* 2011; 127: e1335–e1337.
32. Mlczech E, Hanslik A, Luckner D *et al.*: Prenatal diagnosis of a giant cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex: a new therapeutic option with everolimus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 618–621.
33. Öztunç F, Atik SU, Güneş AO: Everolimus treatment of a newborn with rhabdomyoma causing severe arrhythmia. *Cardiol Young* 2015; 25: 1411–1414.
34. Doğan V, Yeşil Ş, Kayalı Ş *et al.*: Regression of symptomatic multiple cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis complex in a newborn receiving everolimus. *J Trop Pediatr* 2015; 61: 74–77.
35. Mohamed I, Ethier G, Goyer I *et al.*: Oral everolimus treatment in a preterm infant with multifocal inoperable cardiac rhabdomyoma associated with tuberous sclerosis complex and a structural heart defect. *BMJ Case Rep* 2014; 2014. DOI: 10.1136/bcr-2014-205138.

Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Unikatowe studia podyplomowe: Interdyscyplinarna opieka psychogeriatryczna

Od roku akademickiego 2017/2018
Wykwalifikowana kadra! Najlepsza cena!

Inne studia podyplomowe oferowane na Wydziale Nauk o Zdrowiu UMB:

Psychodietetyka, Transkulturowość w interdyscyplinarnej opiece medycznej, Dietetyka kliniczna, Interdyscyplinarne zastosowania badań epidemiologicznych

Czas trwania studiów podyplomowych: 1 rok akademicki – 2 semestry, 176 godzin dydaktycznych

Studia obejmują zagadnienia z dziedziny: geriatry, psychiatrii, psychologii, demografii, zdrowia publicznego oraz nauk społecznych i mają charakter interdyscyplinarny. Ponadto są unikatowym kierunkiem kształcenia na polskich uczelniach wyższych. Absolwent będzie w stanie ocenić potrzeby pacjenta w wymiarze psychicznym. Będzie posiadał wiedzę umożliwiającą dbanie o utrzymanie odpowiedniego poziomu merytorycznego i jakości usług w podległej mu instytucji w odniesieniu do personelu zajmującego się diagnostyką, leczeniem, pielęgnowaniem, rehabilitacją oraz sprawami socjalnymi pensjonariuszy z zaburzeniami psychicznymi. Będzie posiadał także kompetencje do zajmowania stanowisk w instytucjach opiekuńczych niebędących podmiotami leczniczymi (np. domy pomocy społecznej). Zdobyte kwalifikacje umożliwią zatrudnianie absolwenta w instytucjach zajmujących się szeroko rozumianą opieką nad osobami starszymi.

Kandydaci: lekarze, osoby z wyższym wykształceniem II stopnia zatrudnione w ochronie zdrowia oraz osoby z wyższym wykształceniem II stopnia zainteresowane problematyką zaburzeń psychicznych wieku podeszłego.

Koszt – 2800 zł za rok

Szczegółowe informacje:

http://www.umb.edu.pl/s,11030/Studia_podyplomowe

