



:: Stwardnienie guzowate



Ten dokument jest tłumaczeniem francuskich zaleceń napisanych przez Dr M.Chiaux zredagowanych i opublikowanych przez Orphanet w 2007 roku.

Niektóre wymienione procedury, głównie wymienione leki, mogą nie być dostępne w kraju, w którym praktykujesz.

Synonimy:

Choroba Bournevilla

Definicja:

Stwardnienie guzowate to autosomalnie dominująca wieloukładowa choroba genetyczna, która może atakować wiele narządów: mózg, skórę, oczy, serce, płuca oraz nerki. Dotyczy od 7 do 8000 ludzi. Główne powikłania obejmują układ nerwowy (drgawki, nadciśnienie wewnątrzczaszkowe), nerki (pęknięcia cyst i naczyniako-mięśniako-tłuszczaki) oraz płuca u dorosłych kobiet (pęknięcia pęcherzy i limfangioleiomiomatoza). Niekiedy trudno wykryć objawy kliniczne tych powikłań z powodu niepełnosprawności intelektualnej lub problemów psychicznych, które mogą być związane z tą chorobą. Należy przeprowadzić pełną ocenę kliniczną jeżeli istnieje jakiegokolwiek podejrzenie.

Dodatkowe informacje:

[Przeczytaj abstrakt w Orphanecie](#)

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=805

Zalecenia dla pracowników pogotowia ratunkowego Wezwanie do pacjenta cierpiącego na stwardnienie guzowate

Synonimy

- ▶ choroba Bournevilla

Etiologia

- ▶ łagodna wieloukładowa choroba z guzkami hamartomatycznymi (mózg, serce, płuca, nerki, oczy, skóra) powstającymi z pewnych komórek embrionalnych

Szczególne zagrożenia w nagłych wypadkach

- ▶ drgawki, które często mają charakter napadów częściowych
- ▶ nadciśnienie wewnątrzczaszkowe
- ▶ krwotok zaotrzewnowy (pęknięcie mikrotętniaków nerki)
- ▶ zaburzenia rytmu serca (rzadko)
- ▶ odma opłucnowa (rzadko)

Leki najczęściej stosowane przy długotrwałym leczeniu

- ▶ wigabatryna, karbamazepina, okskarbazepina, stiripentol

Komplikacje

- należy uważać na rozwijający się stan padaczkowy, problemy z przytomnością i funkcjami poznawczymi, które mogą być maskowane przez niepełnosprawność intelektualną (wczesne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe)
- należy zwracać uwagę na jakikolwiek ból w okolicy lędźwiowej (krwiak zaotrzewnowy)

Specjalna opieka medyczna przed hospitalizacją

- ▶ brak specjalnego leczenia drgawek
- ▶ należy rozważyć konsultację neurochirurgiczną przypadków z nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym
- ▶ należy zachować środki ostrożności podczas znieczulenia związane z możliwą niewydolnością serca i nerek

Zalecenia dla szpitalnych oddziałów ratunkowych

Sytuacje nagłe

1. Powikłania neurologiczne: Drgawki

U 60 – 80% pacjentów w dzieciństwie rozwinię się padaczka, a przed 1 rokiem życia w 2/3 przypadków. Jest to padaczka z atakami częściowymi, które czasami mogą być powiązane z atakami uogólnionymi. Padaczka może rozpocząć się od napadu skłonów w pierwszym roku życia. Napady częściowe są bezpośrednio powiązane z obecnością guzów wewnątrzczaszkowych, które działają jak ogniska padaczkowe. Jeżeli padaczka pojawi się wcześniej i jest źle kontrolowana to w wieku 4-5 lat może rozwinąć się w zespół Lennox-Gastaut.

▶ Badania diagnostyczne w nagłych wypadkach

- Ocena parakliniczna obejmuje stan kliniczny i okoliczności napadów przy użyciu **standardowego protokołu sosowanego w przypadku drgawek**.

▶ Działania trapeutyczne w nagłych wypadkach

- Przy udzielaniu pomocy należy zastosować **standardowy protokół postępowania w napadach drgawkowych**. Wybór leczenia zależy od **rodzaju napadu i zespołu padaczkowego**.
- Należy mieć na względzie **interakcje z innymi lekami** przy zastosowaniu **Stiripentolu** (sprawdź w dodatku w sekcji "interakcje z lekami")
- Rzadko, napady mogą rozwinąć się do napadów *grand mal*, wtedy należy zastosować protokół postępowania w napadach *grand mal*.
- We wszystkich przypadkach ważne jest, aby nie zakłócać normalnego leczenia pacjenta, aby uniknąć wywołania drgawek nagłym przerwaniem leczenia.

▶ Orientacja

- Przy napadach krótkotrwałych wywołanych przez czynnik wyzwalający (odstawienie leków, gorączka, zmęczenie, toksyny): wskazana jest konsultacja z neurologiem lub neurologiem dziecięcym.
- Przy napadach niespodziewanych lub gdy napady są częste, pacjent powinien zostać zbadany przez swojego neurologa lub neurologa dziecięcego, aby - jeśli to niezbędne - zmodyfikować leczenie.
- Jeśli wystąpi napad *grand mal* należy zastosować standardowy protokół i skierować pacjenta do szpitala.

2. Komplikacje neurologiczne: Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe

Należy rozważyć wystąpienie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, jeśli dodatkowo przy typowych objawach klinicznych następuje zwiększenie częstości drgawek, typ napadów jest inny, występuje pogorszenie funkcji poznawczych lub inny stan świadomości. Niepełnosprawność intelektualna może utrudniać diagnozę i maskować typowe objawy kliniczne. Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe jest związane z obecnością podwysięciółkowych guzków i gwiaździaków olbrzymiokomórkowych, których powiększony rozmiar blisko otworu Monroe

może utrudniać przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego. Podwyściółkowe guzki to zwapniałe, jednolite zmiany o podwyższonej gęstości, które nie ulegają wzmocnieniu z zastosowaniem kontrastu w badaniu obrazowym. Gwiazdki olbrzymiomórkowe widoczne są w badaniu MRI z kontrastem opartym na gadolinie. Mimo że są łagodne z onkologicznego punktu widzenia, mogą powodować wodogłowie i nadciśnienie wewnątrzczaszkowe. Wymagana jest więc operacja chirurgiczna, najlepiej jeśli będzie to zabieg zaplanowany.

▶ **Badania diagnostyczne w nagłych wypadkach**

- Wymagana jest **natychmiastowa konsultacja neurologiczna**.
- Pacjent powinien być prowadzony zgodnie z protokołem leczenia ostrego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego spowodowanego guzem.

3. Komplikacje nefrologiczne

W nerkach rozwijają się łagodne torbiele, naczyniako-mięśniako-tłuszczaki i guzy złośliwe. Torbiele nerek rozpoznawane są u około 20% pacjentów. Obecność licznych torbieli może prowadzić do przewlekłej niewydolności nerek w 1-3% przypadków. Od 60% do 80% pacjentów ma naczyniako-mięśniako-tłuszczaki, które często są obustronne. Są to łagodne, wolno rosnące guzy. Naczynia krwionośne są często zawierają mikrotętniaki, które mogą spontanicznie pękać. Pęknięcia te prowadzą do powstania krwotoku zaotrzewnowego, który może wymagać nagłej nefrotomii i może nawet zagrażać życiu pacjenta. Nietypowy ból w okolicy lędźwiowej może być spowodowany mniejszymi krwotokami wewnątrz guza.

▶ **Badania diagnostyczne w nagłych wypadkach**

- **Badania obrazowe i MRI** to obecnie najlepsze metody identyfikacji niebezpiecznego naczyniako-mięśniako-tłuszczaka.

▶ **Działania trapeutyczne w nagłych wypadkach**

- W przypadku rozerwania z krwawieniem zaotrzewnowym lub krwawieniem wewnątrz guza niezbędna jest natychmiastowa konsultacja chirurgiczna.
- Aby zapobiec pęknięciu naczyniako-mięśniako-tłuszczaka dostępne są dwie opcje – operacja lub embolizacja.
- Leczenie pęknięcia: natychmiastowa operacja (najczęściej nefrotomia)
- Należy unikać całkowitej nefrotomii kiedy guz jest złośliwy, a zwłaszcza jeśli druga nerka także zaatakowana jest przez naczyniako-mięśniako-tłuszczaka zagrożonego pęknięciem.

4. Powikłaniapłucne

Zajęcie płuc najczęściej obejmuje limfangliomatozę (według badań od 26 do 57% przypadków), postępującą śródmiąższową chorobę płuc, która najczęściej atakuje młode kobiety. Powiązana jest z rozlaną proliferacją nieprawidłowych komórek mięśni gładkich, prowadzącą do rozwoju wielogniskowych zmian torbielowatych, które mają charakterystyczny wygląd w skanach TK. Zmiany te mogą być przyczyną **duszności, chłonnokotoku, odmy opłucnowej u dorosłych oraz mogą prowadzić do przewlekłej niewydolności oddechowej i śmierci**.

▶ **Badania diagnostyczne i działania trapeutyczne w nagłych wypadkach**

- **Odma opłucnowa:** postępowanie zgodnie ze standardowym protokołem.

- **Ostra lub przewlekła niewydolność oddechowa:** postępowanie zgodnie ze standardowym protokołem.

4. Powikłania kardiologiczne

Obecność wewnątrzsercowego mięśniaka prążkowanokomórkowego może być przyczyną zespołu obturacyjnego, zaburzeń rytmu serca lub nawet nagłej śmierci. Powikłania te występują bardzo rzadko w porównaniu do częstości występowania tych guzów w pierwszych latach życia. Większość mięśniaków prążkowanokomórkowych jest bezobjawowa, a po kilku latach ich rozmiary mogą się zmniejszać.

Interakcje z lekami

- ▶ Należy sprawdzić interakcji z lekami długotrwanie przyjmowanymi przez pacjenta, zwłaszcza przy leczeniu Stiripentolem. Lista interakcji z lekami zawarta jest w dodatku.

Anestezja

- ▶ Możliwe są **interakcje z długotrwanie przyjmowanymi lekami** (dodatek)
- ▶ **Należy brać pod uwagę występowanie objawów wielonarządowych** (niewydolność serca i zaburzenia rytmu spowodowane wewnątrzsercowym mięśniakiem prążkowanokomórkowym, niewydolność nerek z powodu wielogniskowych naczyńniako-mięśniako-tłuszczaków)

Dodatkowe działania terapeutyczne i hospitalizacja

40% pacjentów chorych na stwardnienie guzowate jest także niepełnosprawnych intelektualnie. Wiele powikłań terapeutycznych ma miejsce w dzieciństwie. Z tych dwóch powodów najlepiej gdy **rodzina jest obecna przy pacjencie przy nagłym zdarzeniu oraz podczas hospitalizacji.** **Nie powinno się przerywać stałego leczenia, zwłaszcza leczenia padaczki.**

Donacja organów

❗ Schorzenie jest wielonarządowe i donacja narządów nie może być rozważana. W wszystkich przypadkach należy skontaktować się z ośrodkami odpowiedzialnymi za transplantację.

Bibliografia`

- ▶ Curatolo P. Historical Background. In : Tuberous sclerosis complex : From basic science to clinical phenotypes. Ed. Mac Keith Press, London, 2003 ; 1-10.
- ▶ Bourneville DM (1880) Sclerose tubéreuse des circonvolutions cérébrales ; idiotie et épilepsie hémiplégique. Arch Neurol (Paris 1 : 81-91.
- ▶ Dulac O, Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrom. In : Epileptic in infancy, childhood and adolescence.
- ▶ Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P Ed. John Libbey Eurotext, Paris, 2005, 53-72.
- ▶ Nabbout RC, Chiron C, Mumford J, Dumas C, Dulac O. Vigabatrin in partial seizures in children. J. Child Neurol. 1997;12(3) 172-7.

- ▶ Chiron C, Dumas C, Jambaque I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res.* 1997;26(2):389-95.
- ▶ Koh S, Jayakar P, Dunoyer C, Whiting SE, Resnick TJ, Alvarez LA et al. Epilepsy surgery in children with tuberous sclerosis complex: presurgical evaluation and outcome. *Epilepsia* 2000;41(9):1206-13.
- ▶ Jambaque I, Chiron C, Dumas C, Mumford J, Dulac O. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Res.* 2000;38(2-3):151-60.
- ▶ Beaumanoir A, Bume W. Lennox Gastaut syndrom. In : *Epileptic syndroms in infancy, childhood and adolescence.*
- ▶ Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P Ed. John Libbey Eurotext, Paris, 2005, 125-148.
- ▶ Asano E, Chugani DC, Muzik O, Behen M, Janisse J, Rothermel R et al. autism in tuberous sclerosis complex is related to both cortical and subcortical dysfunction. *Neurology* 2001;57(7):1269-77.
- ▶ Baron Y, Barkovich AJ. MR imaging of tuberous sclerosis in neonates and young infants. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1999;20(5):907-16.
- ▶ Nabbout R, Santos M, Rolland Y, Delalande O, Dulac O, Chiron C. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999;66(3):370-5.
- ▶ Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 1998; 160:141-145.
- ▶ Schillinger F, Montagnac R. Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:481-485.
- ▶ Harbayashi T, Shinohara N, Katano H, Nonomura K, Shimizu T, Koyanagi T. Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 2004; 171:102-105.
- ▶ Jozwiak S, Curatolo P. Hepatic, lung, splenic, and pancreatic involvement. In : *Tuberous sclerosis complex : From basic science to clinical phenotypes.* Ed. Mac Keith Press, London, 2003; 215-227.
- ▶ Jozwiak S. Ophthalmological manifestations. In : *Tuberous sclerosis complex : From basic science to clinical phenotypes.* Ed. Mac Keith Press, London, 2003 ; 170-179.
- ▶ Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355: 1345-56.
- ▶ Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am. J. Hum. Genet.* 2001;68(1):64-80.
- ▶ Yates J. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Gen.* 2006 ; 14, 1065-1073.
- ▶ Marcotte L, Crino PB. The neurobiology of the tuberous sclerosis complex. *Neuromolecular Med.* 2006;8(4):531-46

Dodatek

1. Interakcje leków ze Stiripentolem

Działanie STIRIPENTOLU na cytochrom P450 odbywa się głównie przez CYP3A4, ale także obejmuje CYP1A2 i CYP2D6. Należy oczekiwać reakcji z lekami, których metabolizm wątrobowy opiera się na tych izoenzymach:

- TEofilina
- doustne leki przeciwzakrzepowe
- pochodne ergotaminy
- erytromycyna
- leki antyarytmiczne

- beta-blokery
- leki nasenne
- antydepresanty
- cyklosporyna
- digitoksyna
- testosteron
- lidokaina (podana parenteralnie)

Te interakcje obejmują także inne leki przeciwpadaczkowe, szczególnie KARBAMAZEPINĘ, FENYTOINĘ i KLONAZEPAM. Są to pozytywne interakcje, które są wykorzystywane w połączeniu ze STIRIPENTOLEM.

2. Produkty, których należy używać ostrożnie

Zaleca się ostrożność przy stosowaniu poniższych produktów (środki ostrożności). Ich użycie w połączeniu ze STIRIPENTOLEM wymaga wzmożonego klinicznego monitorowania w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. Każdej zmianie dawki powinna towarzyszyć ocena poziomu protrombiny przy doustnych środkach przeciwzakrzepowych, teofilinemii przy teofilinie i jej solach, oceną poziomu KARBAMAZEPINY w osoczu.

- ▶ Klasy terapeutyczne
 - LEKI ANTYHISTAMINOWE
 - NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE
 - BENZODIAZEPINY
 - BETA BLOKERY
 - BIGUANIDY
 - ANTYKONCEPCJA HORMONALNA
 - LEKI NASENNE
 - SULFONAMIDY HIPOGLIKEMICZNE
 - DIVERS(?)
- ▶ Produkty przeciwwskazane ze STIRIPENTOLEM

Te zalecenia zostały przygotowane we współpracy z Dr. M. Chipaux z Centre de Référence des Epilepsies Rares, Association Sclérose Tubéreuse de Bourneville, oraz Doktorem Gilles SAMU-69 Lyon

Completion date: 4 Października 2007

Translation : Orphanet Poland

Date of translation :wrzesień 2013