

Morbus Bourneville-Pringle

MUDr. Martina Škvarlová¹, MUDr. Klára Martinásková PhD¹, MUDr. Beáta Nagyová¹, MUDr. Marta Koleničová²

¹ Dermatovenerologické oddelenie FNŠP J. A. Reimana, Prešov

² DERKOL s.r.o., Dermatovenerologická ambulancia, Prešov

Článok opisuje prípad 55-ročnej pacientky s histologicky verifikovanou diagnózou Bourneville-Pringlovej choroby (tuberózne sklerózy), dedičného systémového neurokutánného ochorenia, patriaceho k fakomatózam. Okrem opisu klinického obrazu, v ktorom dominovali ružovočervené papuly v oblasti tváre a paraunguálne lokalizované Koenove tumory, sa autori venujú aj diagnostickému algoritmu a výsledkom liečby, ktorá spočívala v kombinácii celkovej antiproliferatívnej terapie retinoidmi a chirurgickej extirpácie.

Kľúčové slová: tuberózna skleróza, adenoma sebaceum, angiofibrómy, epilepsia, mentálna retardácia, chirurgická extirpácia, retinoidy.

Morbus Bourneville-Pringle

This article reports a case of 55 old patient with histologically verified diagnosis of morbus Bourneville-Pringle (tuberous sclerosis), hereditary systemic neurocutaneous disease, belonging to phakomatoses. Beside of main clinical manifestations with papules on a face and paraungual Koenen's tumors, authors describe diagnostic algorithm and treatment results – combination of antiproliferative therapy (retinoids) and surgical extirpation as well.

Key words: tuberous sclerosis, adenoma sebaceum, angiofibromas, epilepsy, mental retardation, surgical extirpation.

Dermatol. prax, 2009, 4(1): 27–29

Úvod

Morbus Bourneville-Pringle (tuberózna skleróza) patrí do heterogénnej skupiny **neurokutánných ochorení**, ktoré vznikajú počas embryonálneho vývoja, sú spôsobené poruchou neuroektodermálnych tkanív. Patrí medzi névodné systémové ochorenia označované ako fakomatózy. **Incidenca** morbus Bourneville-Pringle je asi 1/10 000 až 1/50 000. Ide o nepravidelne **autozomálne dominantne dedičnú genodermatózu** (1). V roku 1987 bol zistený gén pre toto ochorenie na 9. chromozóme (TSC 1), v roku 1993 ďalší gén na 16. chromozóme (TSC 2) (2). **Klinické prejavy** ochorenia sú veľmi rozmanité, aj stupeň závažnosti prejavov je rôzny. Charakteristická je triáda príznakov: **adenoma sebaceum** (angiofibromatózne papuly červenohnedej farby na tvári a paraunguálne), mentálna retardácia (50 %) a epileptické záchvaty (85 – 90 %). Vo vysokom percente prípadov dochádza k postihnutiu parenchymatóznych orgánov rôznymi typmi nádorov. Účinná liečba zatiaľ nie je známa. V celkovej liečbe možno využiť antiproliferatívny a protinádorový účinok acitretínu.

Opis prípadu

Prezentujeme **prípad 55-ročnej pacientky**, profesiou kuchárky. Rodinná anamnéza bola bez pozoruhodností, širšie príbuzenstvo bez porúch genetického zdravia. V osobnej anamnéze udávala menarché ako 13-ročná, 1 pôrod, 1-krát spontánny potrat, hysterektómiu pre myóm v 4. decéniu. Dlhodobo je liečená internistom pre vysoký krvný tlak.

Prvé prejavy sa objavili v prepubertálnom období na tvári vo forme drobných ružovočervených papuliek perinazálne a na brade. Tumorózne útvary okolo nechto sa začali tvoriť v treťom decéniu. Posledných desať rokov udáva zhrubnutie ďasien a stratu zubov (obrázok 1). Epileptické záchvaty nemala.

Do kožnej ambulancie prišla v októbri 2006 kvôli tumoróznym útvarom v okolí nechto nôh, ktoré jej značnou veľkosťou spôsobovali tlakovú bolesťivosť pri chôdzi.

Obrázok 1. Zhrubnutie ďasien a strata zubov.



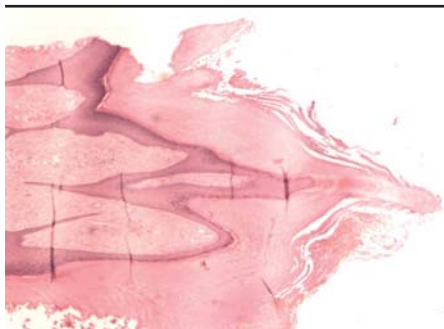
Obrázok 2. Koenenove tumory.



Obrázok 3. Koenenove tumory.



Obrázok 4. Histologické vyšetrenie.



Obrázok 5. Stav 18 mesiacov po liečbe.



Objektívne sme zistili v centrálnej časti tváre početné husto usporiadané polguľovité papulózne eflorescencie ružovočervenej farby, veľkosti 0,1 – 0,3 cm, s hladkým povrchom, ojedinele obklopené jemnými teleangiektáziami.

Na chrbte boli prítomné početné nepravidelné depigmentované aj mierne hyperpigmentované škvrny a ojedinelé polguľovité výrastky farby kože.

Najvýraznejšie zmeny sme zistili paraungálne na všetkých prstoch nôh, kde boli prítomné tumorózne útvary ružovočervenej farby značnej veľkosti (obrázky 2, 3). Ojedinelé menšie tumorčeky sú prítomné aj na niektorých prstoch rúk.

Nechty nôh boli deformované, zhrubnuté, s nepravidelne lineárnymi hnedastými škvrnami, v periférnej časti drobné. Nechtové valy boli erytematózne, mierne edematózne, bez epónychia. V interdigitálnych priestoroch nôh sme konštatovali olupovanie až belavú maceráciu.

V hematologických a základných biochemických nálezoch sme patologické zmeny nezistili.

Vo všetkých vzorkách histologického nálezu boli prítomné lézie tvorené zmnoženým hypocelulárnym až hyalinizovaným cievnatým kolagénym väzivom krytým hyperplasticou epidermou, miestami s papilomatózou. Patológ nález hodnotil ako fibrómy, eventuálne angiofibrómy (obrázok 4).

Genetické vyšetrenie bolo realizované v našich podmienkach bez DNA analýzy, so záverom negatívnej genealógie, genetik konštatoval neomutáciu.

Neurológ zistil asymetrickú senzorio-motorickú neuropatiu dolných končatín axonálne-demyelinizačného typu verifikovanú EMG, syndróm kubitálneho kanálu vľavo, chronický lumboischialgický syndróm L5, S1 vpravo. Elektroencefalografické vyšetrenie bolo v norme. CT vyšetrenie mozgu odhalilo početné drobné kalcifikácie do veľkosti 5 mm frontálne vpravo, periventrikulárne a parietálne obojstranne. Bez známk edému a expanzie.

RTG nález hrudníka ukázal obojstranne zmnoženú kresbu v hĺoch, parahilózne a parakardiálne. Spirometricky bola zistená redukcia vitálnej kapacity pľúc, bez obštrukcie.

Sonografické vyšetrenie brušných parenchymatóznych orgánov odhalilo cholecystolitíazu.

Ortopéd konštatoval obojstranne ploché nohy, artrózu metatarzofalangeálneho kĺbu 1. prsta pravej nohy.

RTG vyšetrením nôh boli potvrdené artrotické zmeny na metatarzofalangeálnom kĺbe prsta

pravej nohy, ináč bez štrukturálnych zmien na kostiach oboch nôh.

Nefrologické a očné vyšetrenie bolo v norme.

Kultiváciou z medziprstných priestorov nôh bola nájdená *Candida species*.

Pacientku sme preliečili flukonazolom a následne sme nasadili antiproliferatívnu liečbu acitretínom v dávke 0,5 mg/kg hmotnosti. Súbežne sme pacientku odoslali na exstirpáciu Koenenových tumorov do ambulancie plastickej chirurgie.

V 5. mesiaci liečby došlo k zvýšeniu hladiny celkového cholesterolu na 6,7 mmol/l, LDL 4,2 mmol/l, triacylglycerolov na 2,27 mmol/l. Po konzultácii s internistom sme nasadili liečbu statínom a znížili dávku acitretínu na 10 mg/deň. Hladiny uvedených parametrov klesli do referenčných hodnôt, čo umožnilo pokračovať v udržiavacej dávke acitretínu.

Pacientka liečbu znáša dobre, kožný nález je stabilizovaný, nové tumorózne útvary sa t. č. netvoria. Prejavy intrakraniálnej hypertenzie (pseudotumor cerebri) doposiaľ zistené neboli.

Lokálny nález po 18 mesiacoch liečby znázorňuje obrázok 5.

Diskusia

Morbus Pringle spolu s *morbus Recklinhausen* patrí medzi najčastejšie fakomatózy. Význam gréckeho slova fakos je synonymom névu, používa sa však na označenie vývojových anomálií postihujúcich súčasne viac systémov ektodermálneho pôvodu, t. j. zvyčajne kožu a nervový systém. Prejavy sú typu névu alebo tumorov, ktoré sa zväčša progresívne vyvíjajú v postnatálnom období, výnimočne sa zvrhávajú malígne. Pri vyšetrení rodokmeňa pacientov je možné nájsť zvýšenú incidenciu v dôsledku dedičných faktorov (3).

U *adenoma sebaceum* ide o primárny defekt väziva, ktorý iba druhotne spôsobuje dysplastické zmeny kožných ciev a vytváranie nezrelých a dysplastických prvkov vlasového a mazivého aparátu (5).

Prvé prejavy *adenoma sebaceum* sa môžu objaviť v období od narodenia až do puberty. Napriek názvu nejde o adenóm vychádzajúci z mazovej žľazy (1). Tvoria sa mnohopočetné papuly žltkasté, začervenalé aj farby kože, veľkosti špendlíkovej hlavičky až šošovice, lokalizované v nazolabiálnych ryhách, na brade, vzácne aj na ušniciach (4). Periunguálne fibrómy bývajú hnedočervenej farby a môžu viesť k parciálnej deštrukcii nechta (1), zvyčajne sa objavujú neskoršie, čo sme pozorovali aj u našej pacientky.

Histologicky u tumorov, ktoré sú farby kože až žltkasté, ide o angiofibrómy s početnými

folikulami mazových žliaz (adenomatózny typ), u viac začervenalých tumorov prevláda väzivo bohaté na cievy (fibroangiomatózny typ).

Z diagnostického hľadiska sú hodnotné nálezy listovitých depigmentácií, ktoré sú zvlášť dobre viditeľné vo Woodovom svetle a znamenajú často už u malých detí včasný symptóm (5).

K ďalším kožným prejavom patria *mollusca pendula* na krku, pleciach a hrudníku. V lumbo-sakrálnej oblasti sa vyskytuje väzivový névus s dlaždicovým vráskavým výzorom farby slonoviny. Ďalej sa objavujú diseminované ochlpené i neochlpené pigmentové flaky, teleangiektázie, anemické ložiská, mäkké fibrómy, sklerotická a elefantická koža (6).

Epileptické záchvaty sú včasným a závažným prejavom ochorenia, obvykle sa objavujú do 1. roku života, najčastejšie medzi 4. – 7. mesiacom (2).

Z ďalších vzácnejších symptómov môžeme nájsť postihnutie očí, nádory obličiek spojené s hematuriou, u detí rabdomyóm. Na pľúcach dyspnoe, pneumotorax, na RTG snímkach nepravidelné retikulárne kresby podobné iným typom intersticiálnej fibrózy. Vyskytuje sa aj *pubertas praecox*, poruchy štítnej žľazy a iné poruchy endokrinného systému. U starších detí a u dospelých môžeme na RTG snímkach zistiť kalcifikácie, obzvlášť v bazálnych gangliách (4). Kalcifikované noduly v mozgu, cystické lézie falangov rúk a nôh, zhrubnutie kortexu kostí (7).

Prognóza ochorenia plne vyvinutého od dojčenského veku je zlá. Do 10 rokov umiera asi 30 % chorých, do 25 rokov 75 %. Príčinou smrti bývajú komplikácie epilepsie. Interkurentné infekcie, vzácne tumory, srdcové postihnutie alebo fibróza pľúc. Ak začína ochorenie neskôr, je prognóza individuálne rôzna. Nepriaznivé je, že v 80 % sú nové mutácie (4).

Z vyšetrení sa odporúča: histologické, neurologické (EEG), RTG lebky a krátkych kostí, očné, nefrologické a kardiologické vyšetrenie (7).

Rádiologické nálezy sú veľkým prínosom v diagnostike a do určitej miery aj v prognóze ochorenia (8).

V diferenciálnej diagnóze, najmä v začiatčom štádiu, musíme uvažovať o akné, do úvahy prichádza aj rozacea, trichoepitelióm, syringóm, hidrocystóm, névy, milia, morbus Recklinghausen (7).

Doteraz neexistuje nijaká účinná liečba, ktorá by ovplyvnila celú komplexnú patologickú symptomatológiu tejto fakomatózy.

V celkovej liečbe možno využiť antiproliferatívny a protinádorový účinok acitretínu.

V dôsledku inhibície produkcie bunecných a epidermálnych rastových faktorov acitretín v epiderme potencuje diferenciaciu a inhibuje bunecnú proliferáciu (9).

Prírodné aj syntetické retinoidy môžu byť, vďaka svojej vlastnosti ovplyvňovať proliferáciu prípadne vyvolať apoptózu, používané na liečbu rôznych ochorení. Sú dôležité pri chorobách kože, ako je psoriáza alebo akné vulgaris. Uplatňujú sa tiež ako protirakovinové lieky, pretože sú schopné zastaviť karcinogézu v rôznych typoch tkanív (10). Nevýhodou je nutnosť dlhodobého podávania, pričom táto liečba nezabráni ďalšej progresii ochorenia po ukončení podávania retinoidov (11).

Pri kozmeticky rušivom výzore tumorov tváre možno zlepšiť výzor chorého diatermo-koagulačným odstránením kozmeticky rušivých tumorov (3).

Je možná aj terapia dermabráziou, CO₂, argónovým laserom. Po všetkých zákrokoch bývajú recidívy do 3 rokov (7). Väčšie periungálne tumory si vyžadujú chirurgickú extirpáciu.

Záver

Morbus Bourneville-Pringle je pomerne zriedkavé ochorenie zo skupiny fakomatóz. Ide o nepravidelne autozomálne dominantnú genodermatózu s charakteristickým klinickým obrazom, postihujúcu kožu aj vnútorné orgány, z nich najčastejšie nervový systém. U našej pacientky dominovali kožné prejavy, najvýraznejšie paraungálne. Epileptické záchvaty a poruchu intelektu sme nezistili, CT vyšetrením mozgu sa našli početné drobné kalcifikácie, bez známkov edému a expanzie. Poškodenia iných vnútorných orgánov sme nenašli. Kombináciou dlhodobého podávania acitretínu s chirurgickou liečbou tumorov sa podarilo dosiahnuť dobrý estetický efekt a teraz aj zastaviť progresiu chorobného procesu. V dostupnej literatúre sme sa nestretli s aplikáciou retinoidov v liečbe morbus Bourneville-Pringle, pre liečbu acitretínom sme sa rozhodli pre známe antiproliferatívne a antitumorózne pôsobenie retinoidov. Ich pozitívny vplyv na priebeh ochorenia sme pozorovali aj u našej pacientky.

Literatúra

1. Buchvald J, Buchvald D. Dermatovenerológia, SAP, Bratislava 2002: 449–450.
2. Kúdziová Z. Tuberóza skleróza. <http://www.zzz.sk/?clanok=1484> (5.3.2009).
3. Chmel L, Rehák A. Dermatovenerológia. Osveta, Martin 1975: 410–412.
4. Horáková M. Detská dermatovenerológia. Avicenum, Praha 1985: 79–81.
5. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatológia a venerológia. Osveta, Martin 2001: 1158–1159.
6. Kolibášová K, Hegyi V, Hegyi E. Ošetrovanie a liečenie kožných a pohlavných chorôb. HEGPROF, Bratislava 1994: 264–265.
7. Hegyi E, Stodola I. Dermatovenerológia v praxi. Osveta, Martin 1987: 34–35.
8. Seidl Z, Vaněčková M. Neuroradiologické vyšetřovací metody v diagnostice a jejich přínos pro další klinické vedení nemocných s neurokutánním onemocněním (fakomatózy, neurovývojová onemocnění). Neurol prax 2004; 2: 85–90.
9. Pěč J, Urbanček S, Martinásková K, Šimaljaková M, Osuský P. Liečba psoriázy acitretínom. MiRe, Bratislava 2007: 75.
10. McCaffery P, and U.C. Drager: Regulation of retinoic acid signaling in the embryonic, 2000.
11. Kučerová R, Bienová M, Šantavá A. Gorlin-Goltzov syndróm, Dermatol prax 2008; 1: 37–38.

MUDr. Martina Škvarlová

Dermatovenerologické oddelenie FNsP
J. A. Reimana
Hollého 14, 08001, Prešov
skvamar@gmail.com



Plantážne kávy z celého sveta

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

www.kafe.sk

č e r s t v á
BARZUZ
k á v a

Chýbajú vám v časopise niektoré témy?

Máte za sebou zaujímavý prípad vhodný na kazuistiku?

Chceli by ste napísať odborný článok a neviete ako na to?

Kontaktujte redakciu Solenu pre ďalšie informácie.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava, tel.: 02/5465 1386, e-mail: redakcia@solen.sk