

Fakomatozy

Phakomatoses

LESZEK KRÓLICKI

Z Pracowni Rezonansu Magnetycznego Wojewódzkiego Zespołu Publicznych Zakładów
Opieki Zdrowotnej w Warszawie

STRESZCZENIE. W pracy omówiono najczęściej występujące fakomatozy z uwzględnieniem ich pochodzenia, budowy histologicznej oraz obrazu w badaniach radiologicznych i tomografii MR. Szczególną uwagę zwrócono na możliwości diagnostyczne MRI w tej grupie schorzeń.

SUMMARY. The most frequently occurring phakomatoses, as well as their etiology, histological structure, and clinical pattern in radiological and MR tomography are outlined in the paper. Special attention is paid to the diagnostic value of MRI in this group of diseases.

Słowa kluczowe: fakomatozy / histologia / radiologia / MRI / diagnostyka
Key words: phakomatoses / histology / radiology / MRI / diagnostics

Mianem fakomatoz określa się zróżnicowaną pod względem obrazu klinicznego grupę chorób, charakteryzujących się występowaniem zmian patologicznych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i (z reguły) skóry. Często zmianom tym towarzyszą również zaburzenia w obrębie narządów wewnętrznych. Stąd też rozpoznanie jednej z form fakomatozy wymaga dodatkowych badań diagnostycznych. Wśród najczęściej spotykanych fakomatoz należy wymienić różne formy nerwiako-włókniakowatości, stwardnienie guzowate, zespół Sturge-Webera i zespół Hippel-Lindau'a.

NERWIAKO-WŁÓKNIAKOWATOŚĆ TYPU I (CHOROBA RECKLINGHAUSENA)

Jest najczęściej występującą fakomatozą. Stanowi 90% wszystkich form nerwiako-włókniakowatości. Występuje z częstotliwością 1:2000-3000 urodzeń. Wiąże się z mutacją w zakresie pojedynczego genu położonego w obrębie chromosomu 17. Schorzenie to ma charakter autosomalny dominujący. Należy podkreślić, że w tej jednostce chorobowej

wywiad rodzinny może być ujemny. Rozpoznanie kliniczne opiera się na stwierdzeniu co najmniej dwóch z wymienionych poniżej objawów klinicznych:

- obecność co najmniej 6 przebarwień skórnych o charakterystycznej barwie kawy z mlekiem, o średnicy większej niż 5 mm,
- występowanie co najmniej jednego nerwiako-włókniaaka spłotowatego (mnogie nerwiaki osłonkowe na małej ograniczonej przestrzeni; nerwiaki te, leżąc blisko siebie, tworzą jeden konglomerat) lub więcej niż dwóch guzków o innym charakterze,
- obecność dwóch lub więcej barwnikowych zmian typu hamartoma w obrębie tęczówki,
- obecność glejaka nerwu wzrokowego,
- obecność charakterystycznych zmian w obrębie układu kostnego pod postacią dysplazji skrzydła większego kości skalistej lub pseudoartrozy,
- występowanie jasno-brązowych (w kolorze kawy z mlekiem) piegów w okolicy pachwinowej lub pachowej, o równych granicach.

Choroba Recklinghausena predysponuje do występowania szeregu zmian chorobowych o charakterze nowotworowym i nienowotworo-

wym. Należą do nich: wspomniany już glejak nerwu wzrokowego, glejak o innym położeniu, mięsak (*neurofibrosarcoma*), ogniska patologiczne w obrębie istoty białej i jądrach podstawy o charakterze hamartoma, zmiany dysplastyczne kości, zaburzenia w budowie oczodołu i galki ocznej, wady układu naczyniowego, guzy nowotworowe czynne hormonalnie. Znamiona skórne mogą być bardzo dyskretne, mają tendencję do powiększania się wraz z wiekiem. Ryzyko występowania zmian nowotworowych u chorych z chorobą Recklinghausena jest czterokrotnie wyższe niż w populacji. Zmiany chorobowe w obrębie ośrodkowego układu nerwowego występują u 15-20% chorych.

Glejak nerwów wzrokowych. Jest to najczęstszy nowotwór towarzyszący nerwiako-włókniałości typu I. Występuje on u 5-15% chorych. Należy jednak zaznaczyć, że tylko około 25% przypadków glejaka o tym położeniu ma związek z chorobą Recklinghausena. Guz ten ma z reguły przebieg powolny, histologicznie jest to zazwyczaj gwiaździatek wysokozróżnicowany (typ pilocytarny). U 20% chorych wykazuje jednak znamiona złośliwości. Obejmuje przeważnie skrzyżowanie wzrokowe i dystalną część (w stosunku do skrzyżowania) nerwu lub nerwów wzrokowych. Może jednak obejmować także ciała kolankowate, a nawet promienistość wzrokową.

W badaniu MR glejak nerwów wzrokowych wykazuje sygnał izo- lub hipointensywny w obrazach T1-zależnych. Natomiast sygnał w obrazach T2-zależnych jest wyraźnie hiperintensywny. Podanie środka kontrastowego rzadko i w różnym stopniu powoduje wzmocnienie sygnału (powolny wzrost guza z reguły nie prowadzi do uszkodzenia bariery krew-mózg).

Glejaki o innym położeniu. Występować mogą one w obrębie pnia mózgu, blaszki czworaczej, okolicy wodociągu. Są to z reguły wysokozróżnicowane gwiaździateki. Bardzo rzadko spotyka się także wyściółczaki.

Nerwiako-włókniaki o charakterze splotowym (plexiform). Obecność tego typu nerwiako-

włókniaków jest objawem patognomicznym dla choroby Recklinghausena. Występują one u około 30% chorych. Położone są w przebiegu dużych nerwów, przeważnie pierwszą gałęzią nerwu trójdzielnego. Ich kształt jest nieregularny. Guzki nie posiadają torebki i mają tendencję do naciekania tkanek. Często towarzyszą im dysplazja skrzydła kości skalistej i torbiele pajęczynówki w obrębie środkowego dołu czaszki. Występują często w obrębie oczodołów i okolicy zatoki junistej.

W badaniu MR guzki te wykazują izointensywny, w porównaniu do mięśni, sygnał i ulegają wyraźnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego. W 5-15% przypadków ulegają zezłośliwieniu.

Zmiany typu hamartoma. Występują one u 80% chorych z chorobą Recklinghausena. Przeważnie są liczne, położone w obrębie jąder podstawy, pnia mózgu, promienistości wzrokowej, konarach mózgu. Histologicznie są to ogniska hiperplazji lub dysplazji komórek glejowych. Nie wywołują one z reguły efektu masy i nie ulegają wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego. Przeważnie wraz z wiekiem ich liczba i wielkość ulegają zmniejszeniu. Nie stwierdzono, aby zmiany te ulegały zezłośliwieniu. Rozpoznanie i określenie charakteru przedstawionych zmian ma istotne znaczenie kliniczne, nie wymagają one leczenia.

Jak wspomniano powyżej, chorobie Recklinghausena towarzyszą dość często zmiany w obrębie kości czaszki i opon mózgowych. Należą do nich makrokrania i hipoplazja skrzydła większego kości skalistej. Hipoplazja prowadzi do przemieszczenia płata skroniowego w obręb oczodołu oraz do poszerzenia otworu słuchowego (co może sugerować obecność nerwiaka nerwu VIII). W obrębie opony twardej mogą występować ektazje.

Zmiany w obrębie rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych. Zmiany chorobowe o tym położeniu obserwuje się u 60% chorych. Przeważnie są to nerwiako-włókniaki. Prowadzą one do wtórnego poszerzenia otworu/otworów międzykręgowych (typowy obraz w badaniu

rtg kręgosłupa). Występują również ektazje i torbiele pajęczynówki, kifoskolioza, a nawet przepuklina oponowa. W 20% przypadków zmiany obserwowane w obrębie kanału kręgowego nie dają objawów klinicznych. W obrębie rdzenia kręgowego zmiany występują u około 14% chorych. Przeważnie są to glejaki wysoko-zróżnicowane.

Wśród innych zmian obserwowanych u chorych z chorobą Recklinghausena należy wymienić: zmiany okluzyjne w zakresie dużych naczyń tętniczych (choroba *moyamoya*), tętniaki, ektazje, przetoki tętniczo-żylnie. U 4% chorych występują również guzy czynne hormonalnie.

NERWIAKO-WŁÓKNIAKOWATOŚĆ TYPU II

Choroba ta nazywana jest inaczej obustronnym nerwiakiem nerwów słuchowych. Ze względu na typowy obraz kliniczny i radiologiczny, nerwiako-włóknikowatość typu II została wyosobniona jako oddzielna jednostka chorobowa. Związana jest ona z mutacją genową w obrębie chromosomu 22. Jest to cecha autosomalna dominująca. Występuje z częstotliwością 1:50000. Objawami wskazującymi na nerwiako-włóknikowatość typu II są:

- obecność obustronnych ostoniaków nerwów słuchowych,
- lub dwa spośród następujących objawów: schwannoma, neurofibroma, oponiak, młodzieńcze wewnątrztorbawkowe zmętnienie tylnej części soczewki.

Tak więc w każdym przypadku tej jednostki chorobowej występują zmiany w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Objawy skórne występują rzadko.

Podsumowując - w nerwiako-włóknikowatości typu II obserwuje się: zmiany nowotworowe w zakresie nerwów czaszkowych, oponiaki (przeważnie liczne) oraz dodatkowo zwapnienia, głównie w obrębie spłotów naczyńki, a także guzy rdzenia i korzeni nerwowych. 2-10% ostoniaków nerwu słuchowe-

go jest wynikiem nerwiako-włóknikowatości typu II. Drugim co do częstości nerwem czaszkowym zajęтым w tej jednostce chorobowej jest nerw trójdzielny. Także ostoniak nerwów: okoruchowego, przedstonkowego lub odwodzącego powinny sugerować możliwość występowania nerwiako-włóknikowatości typu II. O możliwości tej należy pamiętać, ponieważ w tej jednostce chorobowej bardzo często występują zmiany w obrębie rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych. W obrazie MR opisane zmiany charakteryzują się izo- lub hipointensywnym sygnałem w obrazach T1-zależnych i ulegają wyraźnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego. Są odgraniczone od sąsiadujących struktur nerwowych, o gładkich zarysach. Czasami obserwuje się jednak cechy degeneracji lub wylewów krwawych. Zwapnienia mogą występować, poza spłotami naczyńki, również w korze mózgowej. W obrębie kanału kręgowego często występują liczne guzki o charakterze oponiaków lub ostoniaków. W obrębie rdzenia kręgowego często spotyka się wyściółczaki.

NERWIAKO-WŁÓKNIAKOWATOŚĆ SEGMENTOWA

Występuje stosunkowo rzadko. Jej wyosobnienie opiera się tylko na danych klinicznych (nie ma potwierdzenia w badaniach genetycznych). Zarówno zmiany skórne, jak i nerwowe, dotyczą określonego obszaru ciała, przeważnie obszaru unerwienia spłotu lędźwiowo-krzyżowego i głowy. W obrazie klinicznym dominują bóle i świąd w obrębie dotkniętej chorobą okolicy.

STWARDNIENIE GUZOWATE (CHOROBA BOURNEVILLA)

Choroba ta ma charakter autosomalny, dominujący. Towarzyszą jej liczne zmiany typu hamartoma w obrębie różnych narządów. Występuje z częstotliwością 1:10000-50000.

Klasyczną triadą objawów są: grudkowate znamię na twarzy, padaczka i opóźnienie w rozwoju psychicznym. Objawy te występują

jednak w około połowie przypadków. Dlatego też obraz radiologiczny jest podstawą rozpoznania. Obserwuje się cztery podstawowe typy zmian chorobowych: zmiany guzowate w obrębie kory mózgowej, nieprawidłowości w zakresie istoty białej, guzki w okolicy podwyściółkowej, gwiazdziak wielkokomórkowy podwyściółkowy. Wszystkie te zmiany histologicznie odpowiadają skupiskom komórek gleju i neuronów o różnym stopniu zróżnicowania.

Guzki w obrębie kory mózgowej występują u ponad 95% chorych. Są one dobrze widoczne w badaniu MR. Charakter sygnału zależy od wieku badanych pacjentów. U noworodków i małych dzieci sygnał w obrazie MR ma charakter hiperintensywny w obrazach T1-zależnych i hipointensywny w obrazach T2-zależnych w stosunku do sygnału istoty białej (gdym proces mielinizacji nie jest jeszcze zakończony). U starszych dzieci i dorosłych guzki wykazują sygnał izo- lub hipointensywny w obrazach T1-zależnych i hiperintensywny w obrazach T2-zależnych. Podanie środka kontrastowego powoduje efekt wzmocnienia tylko w około 5% przypadków. Zmiany te nie ulegają złośliwieniu. Wraz z wiekiem wzrasta liczba zmian ulegających zwapnieniom. U chorych po 10 roku życia 50% guzków wykazuje zwapnienia.

Zmiany w obrębie istoty białej przybierają kształt liniowych obszarów biegnących od komór bocznych w kierunku kory mózgowej, ognisk klinowatych, obrzękowych, licznych ognisk o różnym kształcie lub promienistych ognisk w obrębie mózdzku. Sygnał w badaniu MR, podobnie jak poprzednio, zależy od wieku chorych. U noworodków typowy jest sygnał hiper- lub izointensywny w obrazach T1-zależnych i hipointensywny w obrazach T2-zależnych, u dorosłych hipointensywny w obrazach T1-zależnych i hiperintensywny w obrazach T2-zależnych. Około 12% zmian ulega wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego. Histologicznie zmiany te mają charakter łagodny, wynikają z zaburzeń mielinizacji i dysplazji w obrębie istoty białej.

Guzki położone podwyściółkowo, jak już wspomniano, są najczęstszym objawem występującym w tej postaci fakomatozy. Położone są one najczęściej w okolicy otworu Monroe, na wysokości jądra ogoniastego. Inna lokalizacja (zwłaszcza komora III i IV) jest rzadka. W badaniu MR guzki te mają nieregularny kształt, wpuklają się w obręb komory. Sygnał w badaniu MR jest zróżnicowany, najczęściej guzki są hipointensywne w obrazach T2-zależnych (często ulegają zwapnieniom). U noworodków i małych dzieci wykazują sygnał hiperintensywny, przeważnie nie ulegają jeszcze zwapnieniom. Podanie środka kontrastowego w różnym stopniu powoduje wzmocnienie sygnału.

Należy pamiętać, że fakomatozie tej może towarzyszyć gwiazdziak podwyściółkowy wielkokomórkowy (*giant cell astrocytoma*). Dotyczy to około 15% chorych. Prawie wszystkie gwiazdziaki okolicy otworu Monroe związane są z obecnością stwardnienia guzowatego. Nowotwór ten ma charakter łagodny, może jednak prowadzić do wodogłowia. W obrazach MR charakteryzuje się on nierównomiernym sygnałem i nierównomiernym wzmocnieniem po podaniu środka kontrastowego. Często w jego obrębie występują zwapnienia.

W ponad połowie przypadków stwardnienia guzowatego stwierdza się zmiany typu *hamartoma* w obrębie siatkówki. Przeważnie nie powodują one jednak zaburzeń widzenia. Zaburzenia widzenia występują dopiero wówczas, gdy ogniska patologiczne położone są w obrębie plamki wzrokowej lub prowadzą do krwawienia wewnątrzgałkowego. Spotyka się także zmiany w zakresie dużych tętnic obwodowych, szczególnie aorty piersiowej i brzusznej (zmiany tętniakowate lub zwężające światło naczyń). Stwardnienie guzowate jest przyczyną częstych zmian w narządach obwodowych. Obserwuje się ogniska odbarwienia skóry, zmiany typu *angiofibromatosis* w obrębie skóry twarzy, torbiele i guzy typu *angiomylipoma* w obrębie nerek, *rhabdomyosarcoma* serca (30% przypadków),

zmiany ogniskowe w obrębie wątroby, śledziony, trzustki i kości.

ZESPÓŁ STURGE-WEBERA

Fakomatoza ta występuje bardzo rzadko. Podstawowym objawem jest znamię naczyniowe w kolorze czerwonego wina, położone w obszarze unerwienia nerwu trójdzielnego - najczęściej pierwszej gałęzi. Towarzyszy mu naczyniakowatość opon mózgowych, napady padaczki, otępienie, niedowład połowiczny, niedowidzenie połowiczne, woloocze i jaskra. Przyczyna tych zmian nie jest znana, prawdopodobnie są one wynikiem zaburzeń rozwojowych żylnego układu naczyniowego mózgu. W przestrzeni podpajęczynówkowej obserwuje się obszar pokryty siecią drobnych, cienkościennych poszerzonych naczyń włosowatych i żylnych z objawami zastoju krwi. Zaburzenia w odpływie krwi powodują niedotlenienie określonej części kory mózgowej i jej atrofie. W obrębie dotkniętej chorobą kory mózgowej tworzą się zwapnienia. Dotyczą one środkowej warstwy kory mózgowej.

W badaniach radiologicznych typowy jest obraz drobnych zwapnień ułożonych linijnie, równoległych do siebie (objaw szyn tramwajowych, zwapnienia położone są na krawędziach zmienionych chorobowo zakrętów kory mózgowej). Objaw ten występuje stosunkowo rzadko u dzieci przed drugim rokiem życia. Podobnie w badaniu TK mózgu obserwuje się linijne zwapnienia w obrębie kory mózgowej, atrofie kory, miejscowe scieńczenie kości czaszki, znaczne jednostronne powiększenie zatok przynosowych i wyrostka sutkowatego. Obraz MR również odpowiada opisanym powyżej zmianom (należy zaznaczyć, że zwapnienia w badaniu MR powodują brak sygnału zarówno w obrazach T1- jak i T2-zależnych). Opisane zmiany występują po tej samej stronie co znamię naczyniowe na skórze twarzy i położone są przeważnie w obrębie płata potylicznego i tylnej części płata ciemieniowego. Podanie środka kontrastowego przeważnie uwidacznia ognisko wzmocnienia w obrębie

kory mózgowej (w wyniku zmian niedokrwiennych i zastoju krwi). Typowe jest także wzmocnienie w obrębie spłotu naczyniówkowego komory bocznej po stronie zmiany chorobowej. Często spotyka się dodatkowo znacznie poszerzone naczynia żylna w obrębie istoty białej.

Śpośród innych objawów towarzyszących zespołowi Sturge-Webera należy wymienić zaburzenia rozwoju oczodołu i gałki ocznej. Zmiany te występują u około 30% chorych (woloocze, naczyniakowatość twardówki i naczyniówki, jaskra wrodzona).

ZESPÓŁ VON HIPPEL-LINDAUA

Zaburzenie to ma charakter autosomalny dominujący. Związane jest z nieprawidłowością w zakresie chromosomu 3.

Rozpoznanie zespołu von Hippel-Lindaua opiera się na stwierdzeniu jednego z trzech objawów:

- liczne guzy ośrodkowego układu nerwowego o charakterze *haemangioblastoma*,
- pojedynczy guz mózgu o typie *haemangioblastoma* i objawy z zakresu innych narządów (torbiele, rak nerki, guz chromo-chłonny),
- pojedyncza zmiana w zakresie układu nerwowego lub narządów wewnętrznych u chorego, u którego w wywiadzie rodzinnym stwierdza się ten zespół chorobowy u członka najbliższej rodziny.

Objawy chorobowe występują w różnym wieku, przeważnie po 20-30 roku życia. Wymienione powyżej i pozostałe objawy spotyka się z różną częstotliwością.

Naczyniak siatkówki (40-50%) może występować jedno- lub obustronnie. Jeśli nie towarzyszy mu wylew krwisty lub obrzęk, objawy kliniczne mogą być niezauważalne,

Torbiele i nowotwory narządów jamy brzusznej występują u 50-70% chorych.

Guzy o typie haemangioblastoma (40-80%) w większości przypadków położone są w obrębie mózdzku, w 25% występują w obrębie

rdzenia kręgowego. Większość tych guzów rozpoznawanych jest u chorych w wieku 20-50 lat. Liczne guzy tego typu obserwuje się w 10% przypadków. W badaniu TK lub MR guzy te mają charakter torbielowaty z wyraźnym guzkiem przyściennym ulegającym silnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego. Guzki przyścienne charakteryzują się izointensywnym sygnałem w badaniu MR, nie zawierają zwapnień. Ściana torbieli zbudowana z uciśniętej i przemieszczonej tkanki glejowej (pseudotorebka) nie jest unaczyniona i nie ulega wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego. W 20% przypadków *haemangioblastoma* jest guzem litym. Guz ten bardzo rzadko położony jest nadnamiotowo. W obrębie rdzenia kręgowego przybiera on postać torbieli podobnej do jamy syringomielicznej z izointensywnym guzkiem przyściennym, ulegającym silnemu wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego.

INNE FAKOMATOZY

Zespół Wyburna-Masona - typowymi objawami są znamię naczyńiowe skóry oraz mal-

formacje naczyniowe siatkówki i nerwu wzrokowego, często również szlaku wzrokowego. Zmiany te przeważnie mają charakter jednostronny.

Zespół Louis-Bara - określany także mianem: ataksja-teleangiektazja. Teleangiektazje dotyczą skóry w okolicy oka, towarzyszy im ataksja mózdkowa. Ataksja jest wynikiem zaniku najczęściej przedniej części robaka. U chorych dotkniętych tym zespołem znacznie częściej występują zmiany nowotworowe.

Choroba Rendu-Osler-Webera - charakteryzuje się występowaniem nieprawidłowości w zakresie układu naczyniowego: teleangiektazje w obrębie skóry i błon śluzowych, naczyńiaki, przetoki tętniczo-żylnie w wątrobie, płucach, mózgu, rdzeniu kręgowym, tętniaki o różnym położeniu. U połowy chorych występują objawy z zakresu układu nerwowego. Objawy chorobowe w znacznej części przypadków są powikłaniem przetok tętniczo-żylnych w obrębie płuc: zatory, często zakażone, zakrzepy w przebiegu policytemii. Wśród objawów z zakresu ośrodkowego układu nerwowego należy wymienić encefalopatię wątrobową i ropnie mózgu.

Adres: Dr hab. Leszek Królicki, Pracownia Rezonansu Magnetycznego, Szpital Bródnowski, ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa