

Zelter i wsp.¹⁴ stosowali rutynowo chemioterapię przez okres 1 roku u wszystkich dzieci leczonych metodami zachowawczymi niezależnie od stopnia rozwoju guza. Inni podkreślają niekorzystny wpływ cytostatyków na układ immunologiczny dziecka i białka genów^{10,14}, a także na możliwość wystąpienia białaczki¹⁰.

W naszym materiale u 17 z 52 dzieci (32%) wystąpiła wznowa w oczodole i z tej grupy przeżyło tylko 1 dziecko. Jest to zgodne z danymi z piśmiennictwa, z których wynika, że wznowa w oczodole jest jednym z poważniejszych czynników ryzyka zmniejszających szanse przeżycia dziecka do 10%^{4,7,19}. W tych przypadkach oprócz chemioterapii wskazane jest wypatroszenie oczodołu lub jego naświetlenie.

Obecnie wielu autorów podkreśla wystąpienie niekorzystnego następstwa radioterapii w leczeniu siatkówczaka, a mianowicie pojawienie się w odległym okresie (10-20 lat) nowego nowotworu złośliwego, najczęściej osteosarkoma, który staje się przyczyną zgonu pacjenta^{5,10,14}. W naszym materiale odnotowano tylko 1 taki przypadek.

Ogółem przeżyło 29 (55%) dzieci po obustronnym usunięciu gałek ocznych. Wyższy odsetek przeżycia w obustronnym siatkówczaku podają w swych pracach Hernandez i wsp.⁵ (90%), Peperzeel¹⁰ (92%), Hays i wsp.⁴ (80%), Zelter i wsp.¹⁴ (93%), podobnie Schenk¹¹ (50%). W poprzednim opracowaniu dotyczącym materiału z naszej kliniki odsetek przeżycia w obustronnym siatkówczaku wynosił 48-60%^{17,20}.

Śledząc losy dzieci bez obu gałek ocznych, które przeżyły, stwierdzamy, że tylko troje jest głęboko upośledzonych umysłowo i przebywa w specjalnych zakładach. Większość dzieci wykazuje przeciętny lub normalny poziom rozwoju umysłowego, uczy się lub uczyło w szkołach dla niewidomych i znalazło miejsce w swoim środowisku. Czworo przejawia nawet nieprzeciętne zdolności i zaradność życiową.

Tak więc trudna decyzja o usunięciu drugiego, wypełnionego guzem oka, pozwoliła zachować tym dzieciom życie, a pomoc rodziny i instytucji społecznych umożliwiła im odnalezienie miejsca w społeczeństwie. Podobne spostrzeżenia przedstawił w piśmiennictwie Duke-Elder² i Schenk¹¹.

Wniosek

Jeśli ślepecie, powstałe w wyniku choroby nowotworowej i obustronnego wyluszczenia gałek ocznych, nie towarzyszy upośledzenie umysłowe, chore

dzieci mogą przystosować się do życia przy pomocy rodziny i instytucji społecznych oraz zdobyć wykształcenie zależne od zdolności.

Piśmiennictwo

1. Abramson D.H., Notterman R.B., Ellsworth R.H., Kitchin F.D.: Retinoblastoma treated in infants in the first six months life. Arch. Ophthalmol. 101:1362-1366 (1983). — 2. Duke Elder S.: System of ophthalmology. Vol. X, 722-723. (Kimpton, London 1967). — 3. Hays C., Desjardins L., Schlenger P., Zucker J.M., Laurent M.: Treatment of bilateral retinoblastoma stage V at the Curie Foundation — 33 cases. Ophthalm. Paed. and Gen. 8: 73-76 (1987). — 4. Hays C., Desjardins L., Elmaleh C., Schlenger P., Zucker J.M., Laurent M.: Prognosis and treatment of retinoblastoma — 105 cases treated at Institut Curie. Ophthalm. Paed. and Gen. 10: 151-155 (1989). — 5. Hernandez J.C., Brady L.W., Shields C.L., Shields J.A., De Potter P.: Conservative treatment of retinoblastoma. The use of plaque brachytherapy. Am. J. Clin. Oncol. (CCT) 16: 397-401 (1993). — 6. Hopping W., Schmitt G.: The treatment of retinoblastoma. Mod. Probl. Ophthalmol. 18: 106-112 (1977). — 7. Kopelman J.E., McLean J.W., Rosenberg S.H.: Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. Ophthalmology 94: 371-377 (1987). — 8. Kayembe L.: Retinoblastome: revue de 21 ans. J. Fr. Ophthalmol. 8-9: 561-565 (1986). — 9. Moro F., Secchi A.G., Moschini G.B., Pinello L., Sotti G., Zanasco L.: Retinoblastoma — combined treatment of 21 cases. Critical review of the results. Ophthalm. Paed. and Gen. 10: 107-109 (1989). — 10. van Peperzeel H.A.: Treatment of retinoblastoma and choroidal melanoma. Intern. Ophthalmol. 7: 255-258 (1985).

11. Schenk H.: Zur Problematik der Enukektion bei der Augen bei unheilbarem Retinoblastom. Klin. Mbl. Augenhk. 167: 877-879 (1975). — 12. Schultz K.R., Ranade S., Neglia J.P., Ravindranath Y.: Increased Relative Frequency of Retinoblastoma at a Rural Regional Referral Hospital in Miraj, Maharashtra, India. Cancer 72: 282-286 (1993). — 13. Shields J.A., Shields C.L., Parson H., Giblin M.E.: The Role of Photocoagulation in the Management of Retinoblastoma. Arch. Ophthalmol. 108: 205-208 (1990). — 14. Zelter M., Gonzalez G., Schwartz L., Gallo G., Schwartzman E., Danel A., Muriel F.: Treatment of Retinoblastoma. Cancer 61: 153-160 (1988). — 15. Żygulska-Mach H., Maciejewski Z.: Traitement du retinoblastome par cobalt radioactif et photocoagulation au xenon. Med. Probl. Ophtal. 18: 118-123 (1977). — 16. Żygulska-Mach H., Maciejewski Z., Paziewski E.: Leczenie siatkówczaka kobaltem radioaktywnym i fotokoagulacja ksenonową. Klin. Oczna 86: 125-127 (1984). — 17. Żygulska-Mach H., Maciejewski Z.: Rokowanie u dzieci leczonych z powodu siatkówczaka w pierwszym roku życia. Klin. Oczna 88: 199-201 (1986). — 18. Żygulska-Mach H.: Guzy układu wzrokowego u dzieci. Klin. Oczna 90: 235-238 (1988). — 19. Żygulska-Mach H., Maciejewski Z., Sadowska M.: Zajęcie oczodołu i nawroty w oczodole w przypadkach siatkówczaka. Klin. Oczna 93: 19-20 (1991). — 20. Żygulska-Mach H., Sadowska M., Książek M.: Survival rates of children with unilateral and bilateral retinoblastoma. New Frontiers in Ophthalmol. 89: 403-407 (1991).

21. Żygulska-Mach H., Turowska B., Krukar-Baster K., Książek M.: Certains systemes genetiques dans le retinoblastome. Recherches familiales. Ophthalmologie 7: 286-288 (1993).

Praca wpłynęła: 18.09.1994

Mirosława Szreter, Sergiusz Józwiak i Roman Michałowicz

Objawy okulistyczne u chorych ze stwardnieniem guzowatym Ocular changes in patients with tuberous sclerosis

Summary. The authors discussed ocular changes observed in 100 children with tuberous sclerosis. Retinal tumors, typical of this disease, were found in 19 patients (19%). This incidence was higher in older children. Three types of tumors were observed: a) flat or slightly elevated, indistinct, salmon-grey colour, b) whitish-yellow, mulberry-like, located in disc area, c) mixed or intermediate. The authors observed 4 stages of tumors' development: changes in distribution of pigment in retina, arising of semitranslucent, salmon-grey tumors, mineralization of tumors-so called intermediate type, mulberry-like type. Progress from one stage to the next one is slow.

Hasła: stwardnienie guzowate, narząd wzroku, guzki siatkówki

Key words: sclerosis tuberosa, visual system, retinal tumors

W 1921 roku holenderski okulista J. van der Hoeve zaproponował termin fakomatozy dla określenia jednostek chorobowych, których wspólną cechą było występowanie objawów w skórze, układzie nerwowym oraz w obrębie narządu wzroku⁷. Do fakomatoz zaliczył on stwardnienie guzowate (chorobę Bourneville'a), chorobę Recklinghausena, chorobę Sturge-Webera oraz chorobę Hippel-Lindau'a. W późniejszym okresie do grupy tej zaliczono szereg rzadszych jednostek i ich liczba wzrosła do blisko 30⁷.

U podłoża fakomatoz, zwanych także dysplazjami neuroektodermalnymi leży nieprawidłowa migracja i różnicowanie komórek we wczesnym okresie rozwoju zarodka. Efektem tych zaburzeń jest najczęściej powstawanie guzów oraz zmian barwnikowych, głównie w tkankach pochodzenia ektodermalnego³.

Stwardnienie guzowate jest chorobą genetycznie uwarunkowaną, dziedziczącą się w sposób autosomalny dominujący i występującą z częstością około 1:10000 osób w populacji ogólnej. Przez wiele lat rozpoznanie stwardnienia guzowatego opierało się na stwierdzeniu trzech objawów (tzw. triady Vogta):

1. opóźnienia rozwoju umysłowego
2. padaczki, oraz
3. zmian skórnych na twarzy o charakterze angiofibroma, dawnej niesłusznie określanych jako „adenoma sebaceum”. W ostatnich latach stwierdzono jednak, że wszystkie trzy objawy występują tylko u 29% chorych, zaś u 6% nie stwierdza się żadnego z wyżej wymienionych objawów².

Rozpoznanie stwardnienia guzowatego może być szczególnie trudne u dzieci, gdyż większość objawów nie występuje od urodzenia lecz ujawnia się w miarę wzrostu dziecka. O stopniu trudności diagnostycznych może świadczyć opracowana ostatnio lista kryteriów rozpoznawczych obejmująca około 20 różnych cech stwardnienia guzowatego. Do najczęściej występujących zmian narządowych zalicza się zmiany w mózgu (guzki korowe, podwysciółkowe gwiaździki olbrzymiokórkowe), sercu (rhabdomyoma), nerkach i wątrobie (angiomyolipoma), oraz narządzie wzroku^{3,4}.

Celem niniejszej pracy było przedstawienie wyników długoletnich obserwacji okulistycznych dzieci chorych na stwardnienie guzowate leczonych w Centrum Zdrowia Dziecka.

Badania własne

Badanie okulistyczne dotyczące ruchomości gałek ocznych, oceny przedniego odcinka oka oraz badania oftalmoskopowe przeprowadzono u 100 dzieci z omawianym zespołem chorobowym (56 dziewcząt oraz 44 chłopców) w wieku od jednego miesiąca do 18 roku życia.

Z Oddziału Okulistyki CZD w Warszawie
Ordynator: Dr med. M. Szreter

Z Oddziału Neurologii CZD w Warszawie
Ordynator: Prof. dr hab. R. Michałowicz

Reprint requests to:

Dr med. Mirosława Szreter
ul. Gardenii 4, 04-649 Warszawa

Praca wygłoszona w czasie XIV Sympozjum Strabologicznego i IV Forum Okulistyki Dziecięcej w dn. 22-24.09.1993 r. w Międzyzdrojach

Ze względu na znaczne lub głębokie opóźnienie rozwoju umysłowego i/lub psychoruchowego, tylko u niektórych dzieci można było przeprowadzić badanie ostrości wzroku i pola widzenia. Co najmniej dwa badania okulistyczne przeprowadzono u 59 dzieci. Okres obserwacji wynosił od 1 roku do 15 lat (średnio 5,2 roku).

Charakterystyczne dla choroby Bourneville'a guzki siatkówki stwierdzono u 19 pacjentów (19% badanych).

Tabela I
Częstość występowania guzków siatkówki u dzieci ze stwardnieniem guzowatym w zależności od wieku

Wiek dziecka (w latach)	Liczba dzieci z guzkami siatkówki	Liczba badanych	Odsetek dzieci z guzkami (%)
0-2	4	48	8,3
> 2-5	7	40	17,5
> 5-9	7	33	21,2
> 9-14	5	29	17,2
> 14-18	5	14	35,7

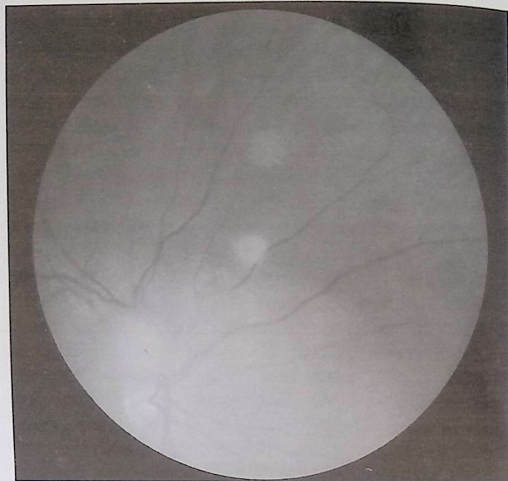
W tabeli I przedstawiono częstość występowania guzków siatkówki w zależności od wieku pacjenta. Wykazywała ona tendencję wzrostową od 8,3% w grupie dzieci poniżej 2 roku życia, do 35,7% w grupie dzieci od 14 do 18 roku życia.

Wyróżniono 3 typy guzków siatkówki.

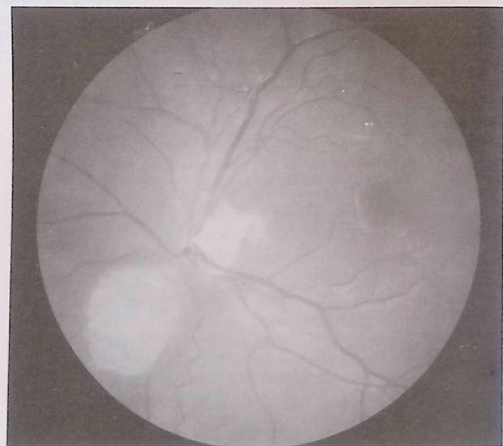
Najczęściej obserwowano płaskie lub nieznacznie uniesione, półprzezroczyste guzki o barwie lososioowo-szarej, o okrągłym lub owalnym kształcie. Guzki te z reguły były słabo odgraniczone od otoczenia, a położone nad naczykami siatkówki upośledzały ich widzialność. Ten typ zmian stwierdzono u 13 pacjentów w różnych grupach wiekowych: u 3 poniżej 2 roku życia, u 3 w wieku od 2 do 5 roku życia, u 4 pacjentów w wieku od 5 do 9 roku życia oraz u 3 w wieku od 14 do 18 roku życia. Ponadto u jednego dziecka w wieku 11 lat stwierdzono obecność guzka półprzezroczystego oraz guzka częściowo zwapniałego. Guzki te zlokalizowane były najczęściej w centralnej części dna oka. U 3 chorych były to zmiany obuoczne.

Drugi typ zmian to guzki białawo-żółtawe o zrakikowatej budowie, przypominające kształtem owoc morwy lub maliny. Guzki te uznawane za patognomiczne dla stwardnienia guzowatego stwierdzono u 4 dzieci: jednego w wieku poniżej 2 roku życia, dwóch w wieku od 2 do 5 roku życia, oraz u jednego wieku od 9 do 14 roku życia. U jednego dziecka były to zmiany obuoczne. Najczęściej guzki te zlokalizowane były w okolicy tarczy nerwu wzrokowego i miały wielkość od 1/2 do 2 średnic tarczy n. wzrokowego. Ponadto u jednego dziecka w wieku 10 lat guzkowi typu „owocu morwy” towarzyszył guzek „półprzezroczysty”

Trzeci rodzaj — guzki mieszane lub pośrednie, wykazujące cechy wspólne dla w/w zmian, stwier-



Ryc. 1. Liczne, płaskie, półprzezroczyste guzki siatkówki



Ryc. 2. Guzek o charakterze „owocu morwy”

dzano u 2 dzieci w wieku 8 oraz 13 lat. U starszego dziecka występowały ponadto mnogie guzki „półprzezroczyste”. Guzki mieszane cechowały się obecnością zrakikowatej, inkrustowanej solami wapnia części centralnej oraz płaskiej, półprzezroczystej części obwodowej.

Na podstawie obserwacji 59 dzieci, u których badanie okulistyczne było wykonywane kilkakrotnie można stwierdzić, że guzki siatkówki najczęściej miały charakter powoli postępujący. U 11 z 19 dzieci, u których stwierdzono guzki siatkówki, pierwsze badanie okulistyczne było w granicach normy, zaś u trojga dzieci można było prześledzić stopniowe narastanie omawianych zmian w postaci przegrupowania barwnika do guzków siatkówki. Tempo naras-

tania zmian było bardzo zróżnicowane. U jednej pacjentki w ciągu 4 lat na dnie oczu pojawiło się 6 płaskich, półprzezroczystych guzków (ryc. 1). Natomiast u żadnego dziecka nie zaboserwowano cofania się zmian.

U jednej dziewczynki w trakcie 13 letniej obserwacji stwierdzono ewolucję guzka półprzezroczystego w typ o charakterze „owocu morwy” (ryc. 2).

Należy podkreślić, że guzki siatkówki obserwowano u 4 dzieci już w wieku od 6 do 12 miesięcy życia. Zmiany oczne wyprzedzały o kilka lat pojawienie się guzków Pringle'a i były istotnym czynnikiem decydującym o rozpoznaniu stwardnienia guzowatego w tak wczesnym wieku. U żadnego z badanych guzki siatkówki nie powodowały istotnych zaburzeń widzenia i były wykrywane przypadkowo w trakcie rutynowej diagnostyki neurologicznej.

Spośród innych zmian na dnie oczu stwierdzanych u chorych na stwardnienie guzowate należy wymienić zaburzenia w rozkładzie barwnika — rozrzedzenie lub nadmierne nagromadzenie, obserwowano u 10 dzieci, głównie w starszych grupach wiekowych. Wtórny zanik nerwu II wystąpił u 3 dzieci w wieku od 5 do 11 roku życia. U dwojga dzieci był on spowodowany obecnością guza mózgu o typie astrocytoma zbudowanego z komórek olbrzymich, usytuowanego podwyściółkowo. U jednego dziecka z guzem mózgu w przebiegu stwardnienia guzowatego stwierdzono obrzęk tarcz nerwów wzrokowych, u dwojga natomiast punktowe zmętnienie soczewki. U jednego dziecka stwierdzono zez rozbieżny obu oczu.

Omówienie

Guzki siatkówki są najczęstszym objawem okulistycznym stwardnienia guzowatego. Według różnych autorów częstość ich występowania w stwardnieniu guzowatym jest oceniana najczęściej na 40-50%^{8,11}. Stosunkowo niski odsetek zmian wykrytych w obserwowanej przez nas grupie badanych (19,2%) można wiązać z faktem, że znaczną liczbę badań wykonano u dzieci poniżej 5 roku życia. Najczęściej guzki siatkówki nie dają upośledzenia widzenia. Bardzo rzadko, duże wapniejące zmiany przebijają się do ciała szklistego i z powodu pojawiania się mętów powodują obniżenie ostrości wzroku^{5,8}.

Podobnie jak w badaniach innych autorów, najczęstszą grupę zmian stanowiły płaskie, półprzezroczyste, słabo odgraniczone guzki, rzadziej natomiast obserwowano guzki o typie „owocu morwy”, najrzadziej tzw. guzki pośrednie o cechach wspólnych dla wyżej wymienionych. Podobne spostrzeżenia poczynił m.in. Robertson⁸.

Zaburzenia w rozkładzie barwnika obserwowaliśmy u około 10% badanych przez nas dzieci. Zbliżony odsetek tego typu zmian (13%) obserwował Robertson⁸.

Długofalowe badania naszych pacjentów pozwalają przypuszczać, że można wyróżnić 4 stadia rozwoju guzków siatkówki. W pierwszym okresie dochodzi do zaburzeń w rozmieszczeniu barwnika w ob-

rzebie siatkówki. W drugim okresie powstają półprzezroczyste guzki o barwie lososioowo-szarej najbardziej typowe dla stwardnienia guzowatego. W trzecim stadium guzki te ulegają powolnej mineralizacji, przyjmując postać tzw. guzków pośrednich. W czwartym, ostatnim stadium, guzki pośrednie przekształcają się w guzki przypominające wyglądem owoc morwy. Przejście z jednego stadium do drugiego odbywa się zwykle powoli i wymaga długiego okresu czasu.

W dostępnym piśmiennictwie istnieją nieliczne doniesienia o długoletnich obserwacjach okulistycznych pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. W materiale 139 pacjentów Kliniki Mayo tylko u jednego udało się wykazać przemianę guzka półprzezroczystego w guzek typu morwy na przestrzeni 20 lat⁹.

Pomimo względnie niskiej częstości występowania guzków siatkówki u dzieci, na podkreślenie zasługuje fakt, że stwierdzono je u 4 dzieci w pierwszym roku życia, czyli na długo przed wystąpieniem guzków Pringle'a czy włókniaków okolicy czołowej. Badanie okulistyczne stanowiło w tych przypadkach istotny element pozwalający na rozpoznanie stwardnienia guzowatego. Z piśmiennictwa wiadomo, że najmłodsze dziecko, u którego stwierdzono guzki siatkówki miało 7 dni¹⁰. Kiribuchi i wsp.⁶ podkreślają znaczenie badania okulistycznego w wykrywaniu poronnych, skąpoobjawowych postaci stwardnienia guzowatego. Dotan i wsp.¹ zwracają uwagę na potrzebę okresowych badań dna oczu u dzieci ze stwardnieniem guzowatym. Autorzy ci podają opisy dwojga dzieci, u których powoli rosnący podwyściółkowy gwiaździsty olbrzymiokomórkowy był przyczyną wodogłowia i długo utrzymującego się nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, co w efekcie doprowadziło do utraty wzroku. Podobny mechanizm utraty wzroku wystąpił u dwojga badanych przez nas pacjentów.

Piśmiennictwo

- Dotan S.A., Trobe J.D., Gebarski S.S.: Visual loss in tuberous sclerosis. *Neurology* 41: 1915-1917 (1991).
- Gomez M.R.: Criteria for diagnosis. *Tuberous sclerosis*: 9-19 (Raven Press, New York, 1988).
- Józwiak S., Dłużewska J., Duszkowska J., Mirkowicz-Matek M., Michalowicz R.: Cardiac tumors in tuberous sclerosis: their incidence and course. *Eur. J. Pediatr.* 153: 155-157 (1994).
- Józwiak S., Pedich M., Rajszyz P., Michalowicz R.: Incidence of hepatic hamartomas in tuberous sclerosis. *Arch. Dis. Childhood* 67: 1363-1365 (1992).
- Jusko J.: Objawy okulistyczne w fakomatozach u dzieci. *Przeł. Ped.* 6 (suppl.): 115-122 (1988).
- Kiribuchi K., Uchida Y., Fukuyama Y., Maruyama H.: High incidence of fundus hamartomas and clinical significance of a fundus score in tuberous sclerosis. *Brain and Develop.* 8: 509-517 (1986).
- Michalowicz R., Józwiak S.: Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu dysplazji neuroektomezodermalnych (fakomatoz) u dzieci. *Ped. Pol.* 69: 83-87 (1994).
- Robertson D.M.: Ophthalmic findings. *Tuberous sclerosis* 89-109 (Raven Press New York 1988).
- Robertson D.M.: Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis. *Ann. NY Acad. Sci.* 615: 17-25 (1991).
- Shami M.J., Benedict W.L., Myers M.: Early manifestation of retinal hamartomas in tuberous sclerosis. *Amer. J. Ophthalm.* 115: 539-540 (1993).
- Zaremba J.: Tuberous sclerosis a clinical and genetic investigation. *J. Ment. Def. Res.* 12: 63-80 (1968).