

Srdeční rhabdomyomy jako časný příznak tuberózní sklerózy

MUDr. Mária Najdeková¹, MUDr. Simona Mlynárová¹, MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.^{1,2},
MUDr. Pavla Hanzlíková, Ph.D.^{2,3}, MUDr. Eva Štěpánová⁴, Romana Kaniová⁵, doc. RNDr. Radek Vrtěl, Ph.D.⁶

¹Klinika dětského lékařství, FN Ostrava

²Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

³Ústav radiodiagnostický, FN Ostrava

⁴Oddělení dětské neurologie, FN Ostrava

⁵Oddělení lékařské genetiky, FN Ostrava

⁶Ústav lékařské genetiky FN a LF UP Olomouc

Incidence primárních tumorů srdce je v pediatrické populaci nízká. Nejčastější jsou rhabdomyomy, které jsou typicky vícečetné, většinou asymptomatické a mají příznivou kardiální prognózu. U srdeční rhabdomyomatózy je podstatné významné riziko rozvoje tuberózní sklerózy, závažného multisystémového onemocnění s dominujícím postižením centrální nervové soustavy. Klinický obraz tuberózní sklerózy zahrnuje organicky podmíněnou epilepsii, mentální retardaci, poruchy chování a abnormality dalších orgánů. Autoři představují 3 kazuistiky s prenatálně nebo časně postnatálně echokardiograficky detekovanými rhabdomyomy srdce. U všech pacientů došlo k postnatální spontánní regresi srdečních nádorů a progresi ostatních příznaků tuberózní sklerózy. Prenatální nebo postnatální echokardiografický záchyt srdečních rhabdomyomů může přispět k časně diagnóze tohoto komplexního onemocnění.

Klíčová slova: rhabdomyom, srdeční tumor, tuberózní skleróza.

Heart rhabdomyoma as an early sign of tuberous sclerosis

The incidence of primary heart tumors in the paediatric population is low. Rhabdomyomas are the most common tumors, they typically occur as multiple lesions, they are usually asymptomatic and have a favourable cardiac prognosis. In the case of cardiac rhabdomyomatosis, there exists a substantial risk of developing tuberous sclerosis, a severe multisystem disease with a predominant involvement of the central nervous system. The clinical presentation of tuberous sclerosis includes organic epilepsy, mental retardation, behavioural disorders and abnormalities of other organs. Authors present 3 case reports with prenatally or early postnatally echocardiographically detected rhabdomyomas of the heart. All patients experienced postnatal spontaneous regression of heart tumors and, on the contrary, progression of other symptoms of tuberous sclerosis. Prenatal or postnatal echocardiographic detection of cardiac rhabdomyomas may contribute to the early diagnosis of this complex disease.

Key words: heart tumor, rhabdomyoma, tuberous sclerosis.

Úvod

Primární srdeční nádory jsou v dětské populaci vzácným, ale závažným onemocněním. Téměř 90 % je benigní povahy (1). Obecně nejčastějšími srdečními tumory v pediatrické populaci jsou rhabdomyom, fibrom a peri-

kardiální teratom (2). Nejvyšší incidenci mají rhabdomyomy, jejich kardiální prognóza je obvykle příznivá, často jsou asymptomatické a spontánně regredují. U dětí s rhabdomyomatózou srdce existuje 50–80 % riziko vývoje klinického obrazu tuberózní sklerózy

(TSC – tuberous sclerosis complex) (3). TSC je multisystémové neurokutánní onemocnění s autozomálně dominantní dědičností. Patogeneticky se jedná o mutaci tumor supresorových genů *TSC1* na 9. chromozomu (9q34.3), nebo *TSC2* na 16. chromozomu

(16p13.3) s produkcí mutovaných proteinů – hamartinu a tuberinu, které prostřednictvím mTOR kinázy indukují zvýšenou proliferaci buněk. Onemocnění je charakteristické velkou variabilitou klinických příznaků. Včasné klinické symptomy zahrnují epileptické paroxysmy na podkladě nezhoubných nádorů mozku a kožní příznaky. U většiny pacientů je postupně alterován psychomotorický vývoj a vyvíjí se postižení dalších orgánů jako jsou ledviny, oči, plíce (4). Tuberózní sklerózu potvrdí molekulární genetické vyšetření (5).

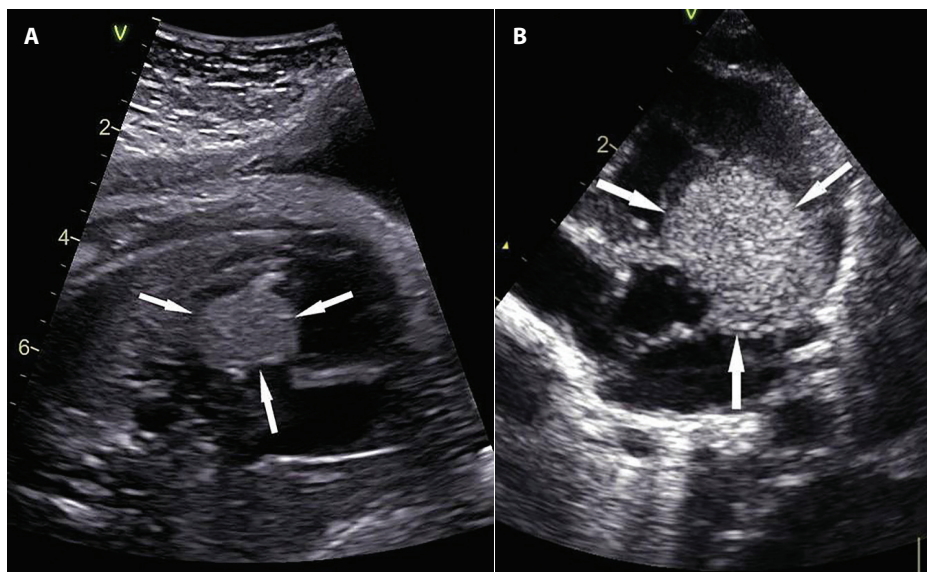
Diagnóza srdečních rhabdomyomů je významně svázaná s prenatalním a časným postnatálním obdobím a tento nález může být prvním příznakem TSC (6). Autoři představují tři kazuistiky dětí s prenatalně a časně postnatálně echokardiograficky diagnostikovanými rhabdomyomy srdce. Tyto nálezy vedly nebo významně přispěly k finální diagnostice tuberózní sklerózy.

Kazuistiky

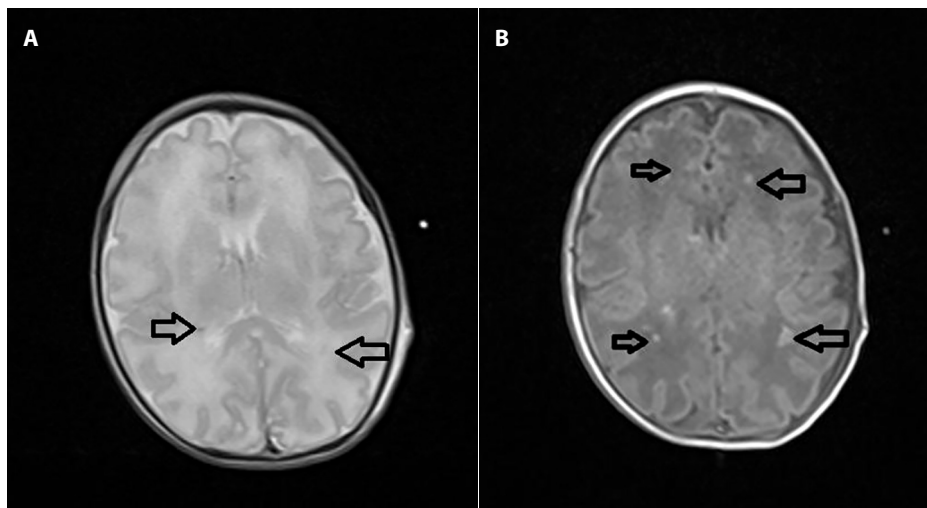
Případ č. 1

Plod mužského pohlaví ze 4. gravidity byl ve 31. týdnu indikován k specializovanému fetálnímu vyšetření dětským kardiologem ve Fakultní nemocnici Ostrava (FNO) pro nález srdečních hyperechogenit, které byly detekovány při ultrazvukovém vyšetření (UZV) rajónním gynekologem. Fetální echokardiografie ve FNO potvrdila četné hyperechogenní tumorózní útvary v zadní stěně, v hrotu, komorovém septu a volné stěně pravé komory, největší o velikosti 13 × 15 mm (obr. 1a, b). Ultrazvukový nález odpovídal charakteru rhabdomyomů. I přes vyšší četnost a velikost tumorů byla cirkulace plodu stabilní, nebyly zjištěny dysrytmie ani výpotky. Gravidita byla ukončena ve 34. týdnu pro klinické komplikace matky a patologický kardiokotogram plodu. Apgar skóre bylo 6-9-9, adaptace protrahovaná, dítě bylo indikováno k hospitalizaci na novorozenecké jednotce intenzivní péče. Na levém zápěstí pacienta byly patrné depigmentace dermatologem hodnoceny jako neurokutánní genodermatóza. Postnatální echokardiografické vyšetření potvrdilo mnohočetný nález tumorů bez hemodynamických komplikací. K potvrzení možné diagnózy TSC byla provedena magne-

Obr. 1. Echokardiografie, významný rhabdomyom; a) prenatalní, b) postnatální nález



Obr. 2. Magnetická rezonance, novorozenec, a) T2 vážený sken, nedokončená myelinizace, drobné okrsky sníženého signálu odpovídající drobným kalcifikacím; b) T1 vážený obraz axiálně, hypersignální okrsky v bílé hmotě paraventrulárně obou frontálních laloků v rámci hamartomatózních kalcifikací



tická rezonance (MR) mozku, která zobrazila vícečetná subkortikální a subependymální ložiska oboustranně (obr. 2a, b). Oční vyšetření bylo s fyziologickým obrazem. Neurologicky byl pacient stabilní, bez záchvatových projevů. Po dimisi pokračovalo další došetření. UZV břicha identifikovalo angioliom levé ledviny, EEG epileptiformní aktivitu, která ale byla bez klinického korelátu. Molekulárně genetické vyšetření potvrdilo mutaci genu *TSC2* u našeho pacienta, stejně tak i u matky. V současnosti je dítě dispenzarizováno neurologem, psychomotorický vývoj odpovídá věku, pacient je bez záchvatových paroxysmů, bez antiepileptické medikace. Oční a kožní nález neprogreduje. Poslední kardiologická kontrola ve věku 4 let byla se závěrem úplné regrese rhabdomyomů srdce.

Případ č. 2

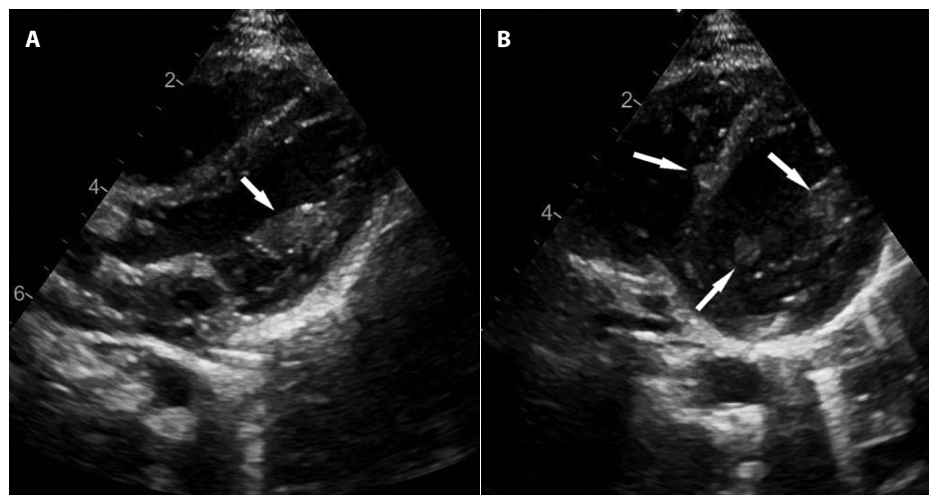
Kojenec mužského pohlaví byl přijat ve věku 3,5 měsíců na oddělení Dětské neurologie FNO s třídní anamnézou intermitentního poklesávání hlavičky, občasné se současnou extenzí horních končetin a s přivíráním očí, v době epizod bez reakce na maminku. Dítě bylo z první gravidity, porozené v termínu císařským řezem pro hypertenzi matky, s normální adaptací a Apgar skóre 9-10-10. Při přijetí bylo vstupní hodnocení psychomotorického vývoje s hraničně normálním nálezem. Provedené UZV hlavy popsalo mírnou asymetrii postranních komor. Při EEG vyšetření byly zachyceny disperzní epileptiformní abnormality frontoparietotemporálně vpravo a frontotemporálně vlevo. Video-EEG potvrdilo záchvaty charakteru spazmů asociované s diskontinu-

álními multifokálními výboji s hypsarytmií. Zahájili jsme terapii valproátem, ale pro malý efekt byla nutná eskalace terapie o vigabatrin. Echokardiografické vyšetření identifikovalo rhabdomyomy v komorovém septu, pod mitrální chlopní a v okolí papilárních svalů, největší s velikostí 10×5 mm (obr. 3a, b). Tyto nálezy byly hemodynamicky dobře tolerované. Provedená EKG holterovská monitorace prokázala komorovou preexcitaci. Ultrazvukové vyšetření břicha zobrazilo solitární ledvinu vlevo s přítomnými kulovitými anechogenními útvary. Pro podezření na TSC bylo dítě odesláno k provedení MR mozku a ledvin, kde byly detekovány oboustranné tubery frontoparietotemporálně a subependymální hamartomy mozku (obr. 4a, b), ageneze ledviny vpravo a solitární ledvina s korovými cystami a několika hamartogenními lézemi vlevo. Do celkového klinického obrazu svědčícího pro TSC přispívaly bilaterální hamartomy sítnice a diskretní kožní depigmentace. Indikována byla genetická konzultace a provedené molekulárně genetické vyšetření u pacienta potvrdilo *de novo* mutaci v *TSC2* genu. Pro nedostatečnou kompenzaci epileptických záchvatů proběhla další intenzifikace léčby, která byla nakonec s efektem. Chlapec byl propuštěn v bezzáchvatovém stavu s diagnózou farmakorezistentní epilepsie na podkladě tuberózní sklerózy. Pravidelná dispenzarizace kardiologem potvrzuje regresi rhabdomyomů srdce. Kožní projevy při dalším sledování progredují. Pacient dochází na pravidelné neurologické kontroly. Má opožděný psychomotorický vývoj, počínající insomnií a na trojkombinaci antiepileptik je bez záchvatů.

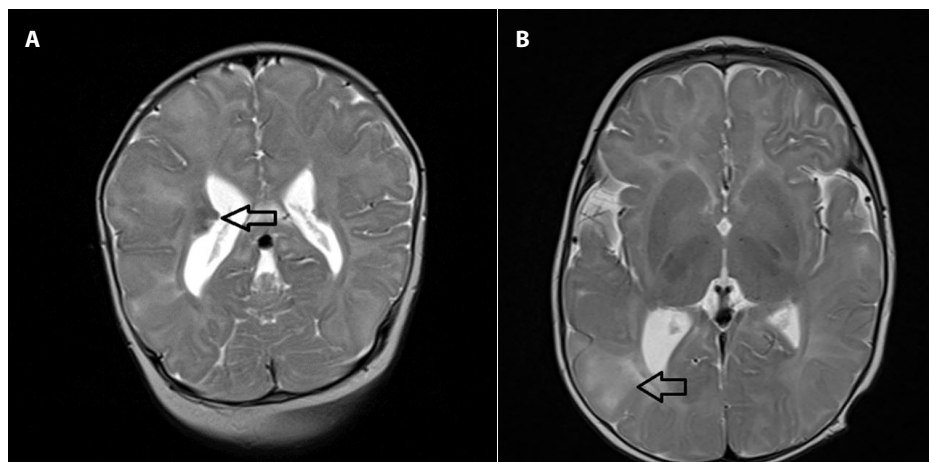
Případ č. 3

Dítě z druhé gravidity, porozené spontánně záhlavím v termínu s normální adaptací a Apgar skóre 10-10-10 bylo ve věku 7 měsíců odesláno do FNO s třítydenní anamnézou opakujících se stavů s rozhozením ručiček, zahleděním a následným křikem. Neurologické vyšetření potvrdilo mírně nerovnoměrný psychomotorický vývoj, UZV mozku popsalo hraniční akcentaci postranního komorového systému v oblasti frontálních rohů bilaterálně. EEG vyšetření bylo patologické se specifickými abnormitami bilaterálně s pravostranným zvýrazněním. Dítě bylo indikováno ke kardiolo-

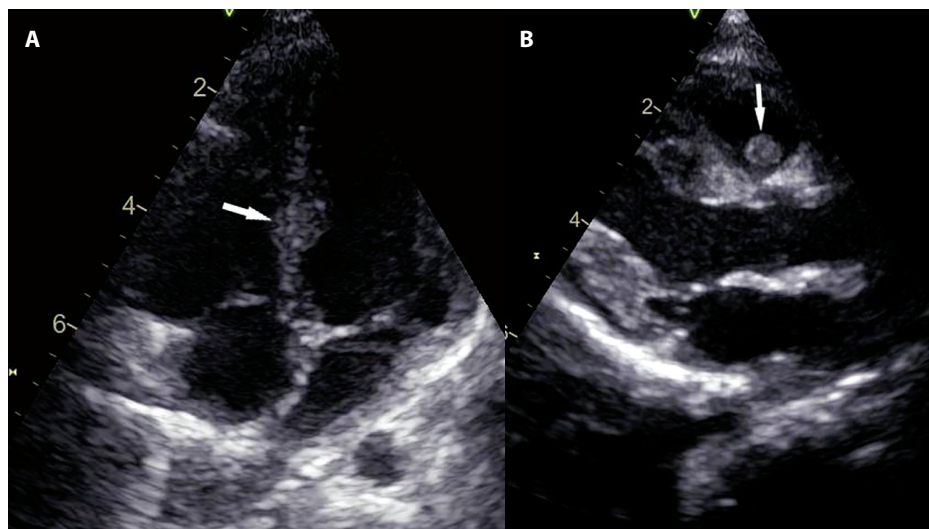
Obr. 3. Echokardiografie, postnatálně, vícečetné rhabdomyomy v úponech mitrální chlopně (a), v komorovém septu a levé komoře (b)



Obr. 4. Magnetická rezonance, kojenec, a) T2 vážená sekvence koronární, patrný subependymální T2 hypersignální uzel, který odpovídá subependymálnímu hamartomu; b) T2 vážená sekvence axiálně T2 hypersignální area paraventrikulárně a juxtakortikálně s mírným expanzivním působením, odpovídá giant cell astrocytomu



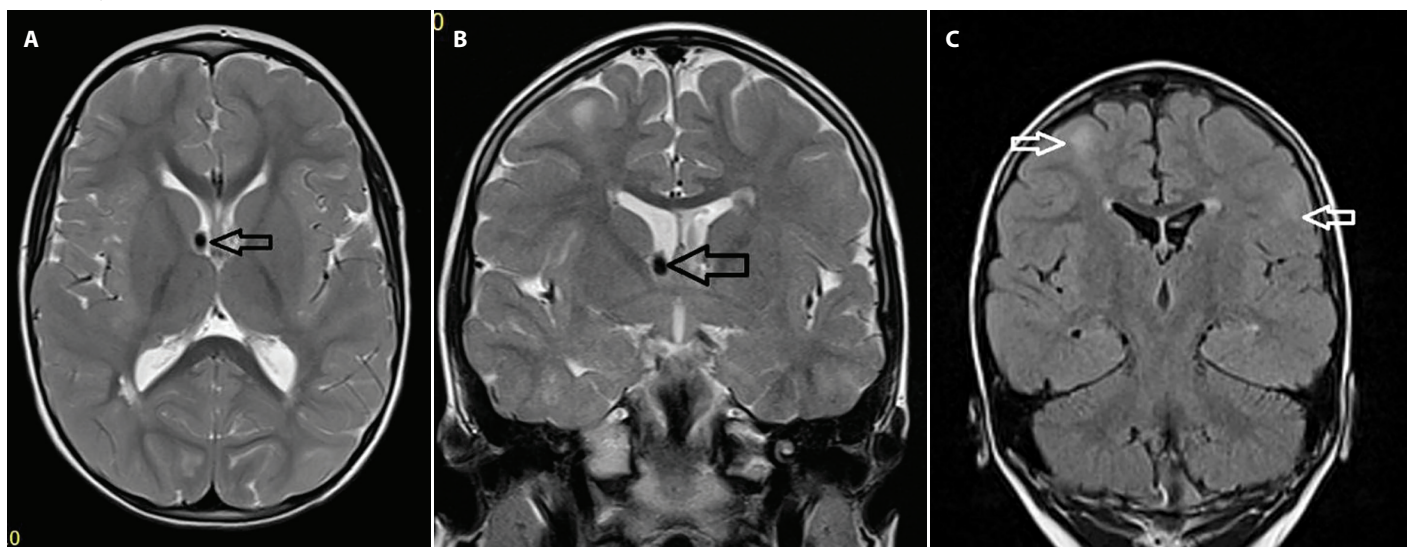
Obr. 5. Echokardiografie, postnatálně, vícečetné rhabdomyomy v komorovém septu (a), v pravé komoře (b)



gickému vyšetření, echokardiografie detekovala drobné hyperechogenity v komorovém septu, v papilárním svalu a stopkatý útvar ve

výtokovém traktu levé komory (obr. 5). Nálezy byly bez hemodynamické významnosti. Úvahy o možné TSC potvrdila MR, kde byly identifikov-

Obr. 6. Magnetická rezonance, kojeneček, a) T2 axiální sken – subependymální hamartom s výrazně sníženým signálem – nález odpovídá kalcifikovanému hamartomu; b) T2 koronální sken – kalcifikovaný subependymální hamartom, c) T2 Flair koronální sekvence – T2 sekvence s potlačením signálu mozkomíšního moku – oboustranně juxtakortikálně až paraventrikulárně se propagující T2 hypersignální arey s mírným expanzivním působením – giant cell astrocytom



vány charakteristické změny – subependymální ložiska podél těl postranních komor a subkortikální změny (obr. 6a, b). Ke klinickému obrazu se přidaly suspektní hamartomy sítnic a hypomelanotické makuly kůže. Molekulárně genetické vyšetření stanovilo *de novo* mutaci genu *TSC2*. Na antiepileptické terapii postupně dochází u chlapce k vymizení záchvatových projevů. Psychomotorický vývoj je celkově opožděn, dominuje retardace řečové složky, počátek chůze nastává až v 19 měsících. Při dalším sledování byla zjištěna jednostranná nedoslýchavost. Pacient ve 2 letech věku odpovídá psychomotoricky 9 měsícům, trpí nespavostí, klinicky přechází do těžké hyperaktivity. Kontrolní MR mozku 2,5 roku od stanovení diagnózy je s progresí nálezů, naopak echokardiograficky byla potvrzena významná regrese rhabdomyomů srdce. EKG je setrvale s nálezem komorové preexcitace, kardiálně je dítě zcela bez komplikací.

Diskuze

Primární srdeční nádory jsou v dětské populaci vzácným onemocněním. Uváděný výskyt se liší dle autoptických nebo echokardiografických studií, v současnosti je studována i fetální prevalence. Prenatální a postnatální klinické studie odhadují prevalenci v rozmezí 0,03–0,17 % (7, 8, 9, 10). U autoptických studií, které jsou provedeny většinou pro náhlé úmrtí dítěte, je odhadovaný výskyt nižší, v rozmezí 0,0017 % až 0,028 % (11, 12).

Rhabdomyomy jsou jednoznačně nejčastějšími dětskými srdečními tumory (13, 14). Vyrůstají ze srdeční svaloviny, expandují do srdečních dutin a většinou jsou mnohočetné (15).

U všech našich pacientů se echokardiograficky rhabdomyomy typicky zobrazovaly jako nevaskulární homogenní hyperechogenní masy vycházející z myokardu (6). I přes svou velikost byly asymptomatické. Kardiální prognóza srdečních rhabdomyomů je příznivá, hemodynamicky jsou významné výjimečně, v určitých případech mohou vést k závažným arytmiím, obstrukci toku krve nebo srdečnímu selhání. Významné léze, které alterují chlopně nebo obturují výtokové trakty, jsou indikovány k operačnímu řešení (16). Naši pacienti intervenční řešení nevyžadovali, u dvou dětí byla na EKG popsána preexcitace komor, paroxysmy patologické tachykardie jsme neprokázali. Fetálně rhabdomyomy rostou přibližně do 32. týdne gravidity, jejich intrauterinní růst se připisuje transplacentárně přeneseným mateřským estrogenům. Postnatálně, díky poklesu mateřských hormonů, téměř vždy spontánně regredují až do úplného vymizení, nebo do minimálních reziduí, toto potvrzujeme i u všech našich pacientů (17).

Jeden z našich pacientů byl diagnostikován fetálně. Pro srdeční rhabdomyomatózu a budoucí možnou diagnózu TSC je v současnosti klíčové fetální echokardiografické (FECHO) vyšetření plodu. V našich podmínkách je FECHO součástí prenatálního scree-

ningu, který se standardně provádí transabdominálně mezi 19.–21. týdnem gravidity. Při přítomnosti rizikových faktorů nebo podezření na srdeční patologii lze vyšetření provést i dříve, mezi 16. a 18. týdnem gravidity (18). Prvotrimestrální screening srdce je možný, nutná je příznivá poloha plodu a kombinace transvaginálního a abdominálního přístupu (19). Z prenatálního pohledu je nutno zdůraznit, že rhabdomyomy jsou raritně detekovány před 20. týdnem gravidity, ve většině multicentrických studií je průměrná doba záchytu 24. týden (20). Na druhou stranu fetální postižení srdce je většinou jediným znakem budoucí TSC (6). Fetální důkaz postižení mozku nebo ledvin je spíše výjimečný. I během gravidity je ale možné, kromě FECHO, provést i magnetickou rezonanci plodu (21). V případě našeho pacienta byla fetální diagnóza postižení srdce poměrně pozdní, vyjma srdce, ale při UZV ostatních orgánů nebylo zjištěno další postižení, fetální MR jsme již neindikovali. Při zjištění fetální rhabdomyomatózy by měla následovat genetická konzultace, diagnóza je pak potvrzena invazivním testováním, provedením amniocentézy a molekulárně genetickým vyšetřením. V případě rodinného výskytu je dnes možné využít i preimplantační genetické vyšetření (5).

Přítomnost srdeční rhabdomyomatózy představuje riziko vývoje TSC (3). Toto riziko je při zjištění typických srdečních tumorů více než 50 %, při současné pozitivní rodinné

anamnéze stoupá až k 90 % (22). Tuberózní skleróza (TS) je multisystémové neurokutánní onemocnění s autozomálně dominantní dědičností, jehož incidence je asi 1 na 6000 živě narozených dětí (23, 24). Klinické příznaky jsou značně variabilní, zahrnují epileptické paroxysmy na podkladě nezhoubných nádorů mozku (subependymální uzly, kortikální hamartomy, obrovskobuněčné astrocytomy), srdeční postižení, hypomelanotické makuly a angiofibromy na kůži, abnormality a tumorózní postižení dalších orgánů jako jsou ledviny, oči nebo plíce (4). Dva z uvedených pacientů byli diagnostikováni postnatálně, v kojeneckém věku. Vedoucími příznaky byly neurologické symptomy. Při záchvatovitých onemocněních nebo alteraci vědomí je většinou indikováno i kardiologické vyšetření. U obou pacientů echokardiografie identifikova-

la srdeční tumory. Všechny tři děti měly již na první MR mozku zjevné a typické postižení. Všechny děti mají patologické EEG záznamy, dítě diagnostikované prenatálně je zatím bez záchvatů. U všech dětí byla molekulárně genetickým vyšetřením potvrzena mutace v genu *TSC2*, která je obecně častější než *TSC1*, v 70 % jde o *de novo* mutaci (25).

Souhrn neurologických, kardiologických a zobrazovacích metod přispěl k časné diagnóze TSC u našich pacientů. Časný záchyt TSC je důležitý i z hlediska prognózy pacientů. Studie prokazují příznivý efekt preventivní antiepileptické terapie u bezzáchvatových pacientů s epileptiformní aktivitou na EEG s možným zlepšením klinických výsledků a kognitivních funkcí. Strategie profylaktické terapie je například uplatňována v mezinárodní multicentrické studii EPISTOP (26).

Všichni pacienti jsou multioborově sledováni, kardiálně s regresí tumorů a bez kardiálních komplikací, dvě děti mají antiepileptickou terapii, u všech dochází k vývoji postižení dalších orgánů.

Závěr

Rhabdomyomy jsou nejčastějšími srdečními tumory u dětí. Jsou prenatálně detekovatelné, jejich kardiální prognóza je dobrá, většinou spontánně regredují. Při jejich zjištění je vysoké riziko vývoje tuberózní sklerózy a postupného postižení dalších orgánů s dominancí neurologické a psychomotorické alterace. Prenatální nebo postnatální echokardiografický záchyt srdečních rhabdomyomů může přispět k časné diagnóze tohoto komplexního onemocnění a tím umožnit celkové došetření, pravidelné sledování a včasné zahájení terapie.

LITERATURA

1. Ziccardi MR, Limaieim F. Cardiac Cancer. In StatPearls. StatPearls Publishing, 2019.
2. Tao TY, Yahyavi-Firouz-Abadi N, Singh GK, Bhalla S. Pediatric Cardiac Tumors: Clinical and Imaging Features. *RadioGraphics*. 2014; 34: 1031–1046.
3. Wang S, Fallah A. Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis complex: current and emerging options. *Neuropsych Dis Treat*. 2014; 10: 2021.
4. 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(4): 243–54.
5. Vrtěl R, Vodička R, Šantavý J, et al. Prenatální diagnostika tuberózní sklerózy založená na znalosti kauzální mutace. *Čas Lék Čes*. 2006; 145: 130–132.
6. Ekmekci E, Ozkan BO, Yildiz MS, Kocakaya B. Prenatal diagnosis of fetal cardiac rhabdomyoma associated with tuberous sclerosis: a case report. *Case reports in women's health*. 2018; 19: e00070.
7. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal cardiac tumors. *Pediatr Cardiol*. 2004; 25: 252–273.
8. Nadas AS, Ellison RC. Cardiac tumors in infancy. *Am J Cardiol*. 1968; 21: 363–366.
9. Holley DG, Martin GR, Brenner JL. Diagnosis and man-

- agement of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published reports. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 516–520.
10. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. Moss & Adams' heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1432–1445.
11. McAllister HA. Primary tumours of the heart and pericardium. *Pathol Ann*. 1979; 14: 325–355.
12. Uzun O, Wilson DG, Vujanic GM, et al. Cardiac tumors in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 11.
13. Becker AE. Primary heart tumors in the pediatric age group: A review of salient pathologic features relevant for clinicians. *Pediatr Cardiol*. 2000; 21: 317–323.
14. Beghetti M, Gow RM, Haney I, et al. Pediatric primary benign cardiac tumors: A 15-year review. *Am Heart J*. 1997; 134: 1107–1114.
15. Shi-Min Y. Fetal Primary Cardiac Tumors During Perinatal Period. *Pediatrics & Neonatology*. 2017; 58(3): 205–210.
16. Jacobs JP, Konstantakos AK, Holland FW, et al. Surgical treatment for cardiac rhabdomyomas in children. *Ann Thorac Surg*. 1994; 58(5): 1552–1555.
17. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, et al. Cardiac tumors: diagnosis and management. *Lancet Oncol*. 2005; 6: 219–228.
18. Gardiner H. Fetal echocardiography: 20 years of progress.

Heart. 2001; 86(Suppl): ii12–ii22.

19. Haak MC, Vugt JM. Echocardiography in early pregnancy: review of literature. *J Ultrasound Med*. 2003; 22: 271–280.
20. 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.
21. Falip C, Hornoy P, Millischer AB, et al. Fetal cerebral magnetic resonance imaging (MRI). Indications, normal and pathological patterns. *Rev Neurol*. 2009; 165: 875–888.
22. Gamzu R, Achiron R, Hegesh J, et al. Evaluating the risk of tuberous sclerosis in cases with prenatal diagnosis of cardiac rhabdomyoma. *Prenat Diagn*. 2002; 22(11): 1044–1047.
23. Doležel Z, Ráčilová Z, Pavlovská D, et al. Tuberózní skleróza. *Pediatr. Praxi*. 2012; 13(2): 130.
24. Vrtěl R, Fillipová H, Vodička R, et al. Tuberózní skleróza. *Klinická onkologie*. 2009; 22 (suppl.): S50–S53.
25. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, 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: 64–80.
26. Jansen AC, Jozwiak S, Lagae L, et al. Long-term, prospective study evaluating clinical and molecular biomarkers of epileptogenesis in a genetic model of epilepsy–tuberous sclerosis complex. *Impact*. 2019; 4: 6–9.