
Širdies rbdomiomos ir aritmijos, sergant tuberozine skleroze: 2 klinikinių atvejų aprašymas

S. Juozapaitė*
E. Jakutienė**
R. Čerkauskienė***
R. Praninskienė**

**Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto Santariškių klinikų filialas;
Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

***Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto Santariškių klinikų filialas*

****Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto Santariškių klinikų filialas;
Vaikų retųjų ligų koordinavimo centras, Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto Santariškių klinikų filialas*

Santrauka. Tuberozinės sklerozės kompleksas yra paveldimas neurokutaninis sindromas, kuriam būdingi daugiabiniai navikai (hamartomos) įvairiuose kūno audiniuose ir organuose. Šiam sindromui yra būdingas CNS, odos, inkstų ir širdies pažeidimas. Rbdomiomos dažniausiai yra pirma TSC manifestacija. Šių navikų sukeliama klinikiniai požymiai yra labai įvairūs ir priklauso nuo naviko dydžio, jų skaičiaus ir lokalizacijos. Rbdomiomos sukelia įvairias aritmijas, dažniausiai – supraventrikulinę tachikardiją, įvairias skilvelines aritmijas, persistuojančią sinusinę bradikardiją ir tachikardiją, WPW sindromą, prieširdines ir skilvelines ekstrasistoles. Tačiau dalis pacientų, turinčių rbdomiomų, aritmijų nepatiria. Šiame straipsnyje pateikiame du klinikinius atvejus, iliustruojančius skirtingą rbdomiomų klinikinę išraišką. Aprašyti ligos atvejai įrodo, kad tiek esamos dauginės rbdomiomos, tiek jau regresavę navikai lemia įvairialypius širdies veiklos sutrikimus, todėl ilgalaikė kardiologinė stebėseną yra labai svarbi tiek simptominiams, tiek besimptominiams TSC pacientams.

Raktažodžiai: tuberozinė sklerozė, rbdomioma, aritmija.

Neurologijos seminarai 2017; 21(71): 36–41

Santrumpos

TSC – tuberozinės sklerozės kompleksas, CNS – centrinė nervų sistema, EKG – elektrokardiografija, EEG – elektroencefalografija, KS – kairysis skilvelis, DS – dešinysis skilvelis, IF – išmetimo frakcija, ŠN – širdies nepakankamumas, AoV – aortos vožtuvas, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, WPW – Wolf-Parkinson-White sindromas.

IŽANGA

Tuberozinės sklerozės kompleksas yra paveldimas neurokutaninis sindromas, kuriam būdingi daugiabiniai navikai (hamartomos) įvairiuose kūno audiniuose ir organuose.

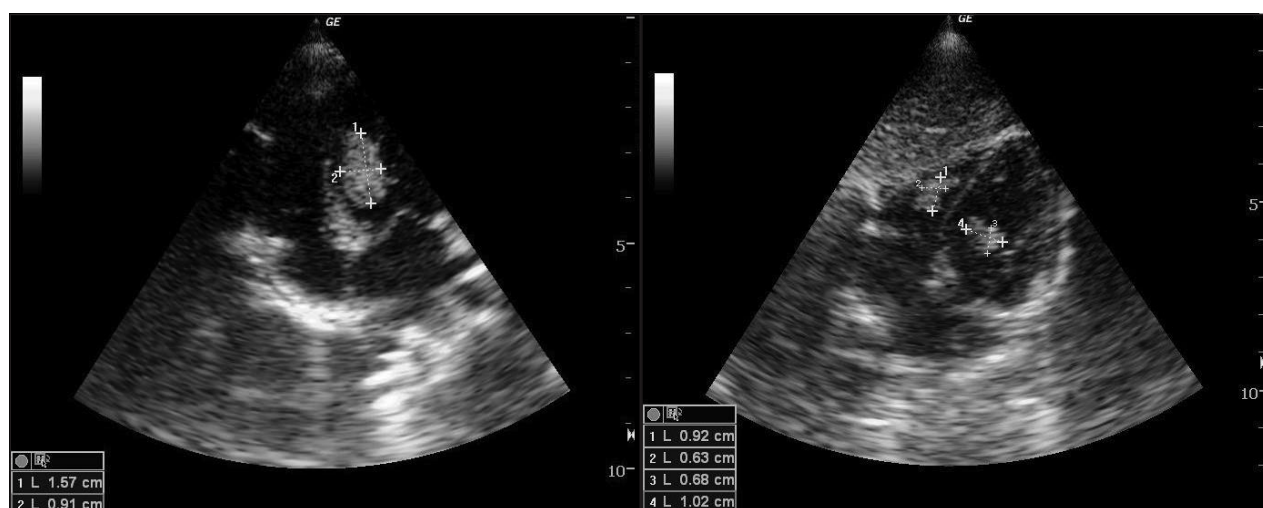
Adresas:

*Sandra Juozapaitė
Vaikų ligoninė, Pediatrijos centras
Santariškių g. 4, LT-08406 Vilnius
El. paštas sandra.melnik10@gmail.com*

Dažniausias paveldėjimo būdas yra autosominis dominantis, tačiau 2/3 pacientų gali būti sporadinės mutacijos [1]. Sindromo dažnis, Jungtinėje Karalystėje atliktų epidemiologinių studijų duomenimis, siekia 1:12 000–14 000 vaikų iki 10 metų amžiaus [2]. Hamartomos gali atsirasti įvairiuose organizmo audiniuose ir organuose, tačiau dominuoja CNS, širdies ir inkstų pažeidimas. Šį sindromą lemia mutacijos *TSC1* gene, lokalizuotame 9q34 chromosomoje ir koduojančiame baltymą hamartiną, arba *TSC2* gene, lokalizuotame 16p13.3 chromosomoje, koduojančiame baltymą tuberiną [1]. Mutacijos *TSC2* gene lemia sunkesnę fenotipą [1]. Hamartino-tuberino kompleksas inhibuoja proteino kinazę mTOR, kuri reguliuoja ląstelių augimą ir proliferaciją. mTOR aktyvacija sukelia hamartominių darinių formavimąsi [3].

Sindromui būdinga klinikinių požymių triada, dar vadinama Vogto triada. Ją sudaro epilepsija, protinis atsilikimas ir veido angiofibromos [4]. Visi šie požymiai randami tik 30–40 % pacientų, o apie 50 % pacientų nerandama protinio atsilikimo požymių [4].

Sergant tuberozine skleroze, nervų sistema pažeidžiama 85 % pacientų, jiems būdinga epilepsija, protinis atsilikimas, elgesio problemos, autizmas [5]. CNS taip pat randami subependiminiai mazgai, kurie dažniausiai išsi-



1 pav. Daugybinių širdies rbdomiomos

dėsto galvos smegenų didžiuosiuose pusrutuliuose, taip pat gali būti randami smegenėlėse, dar rečiau – smegenų kamiene ir nugaros smegenyse. Odoje TSC dažniausiai pasireiškia hipopigmentinėmis makulėmis ir angiofibromomis. Sergant TSC, taip pat pažeidžiama ir širdis. Pastebėta, kad vaikams, sergantiems tuberozine skleroze, rbdomiomos širdyje būna dauginės [6], o 60–70 % pacientų, kuriems diagnozuojama rbdomioma, vėliau randama ir TSC [7]. Dažniausiai rbdomiomos yra kliniškai nereikšmingos. Literatūros duomenimis, 50–70 % kūdikių, kuriems diagnozuota TSC, turinčių rbdomiomų širdyje, nerandama jokių klinikinių širdies pažeidimo požymių, o širdies navikai dažnai pranyksta savaime [8, 9]. Tačiau rbdomiomos gali sukelti aritmijas ar kitus širdies veiklos sutrikimus (1 pav.). Šiame straipsnyje pateikiame du klinikinius atvejus, iliustruojančius skirtingą rbdomiomų klinikinę išraišką.

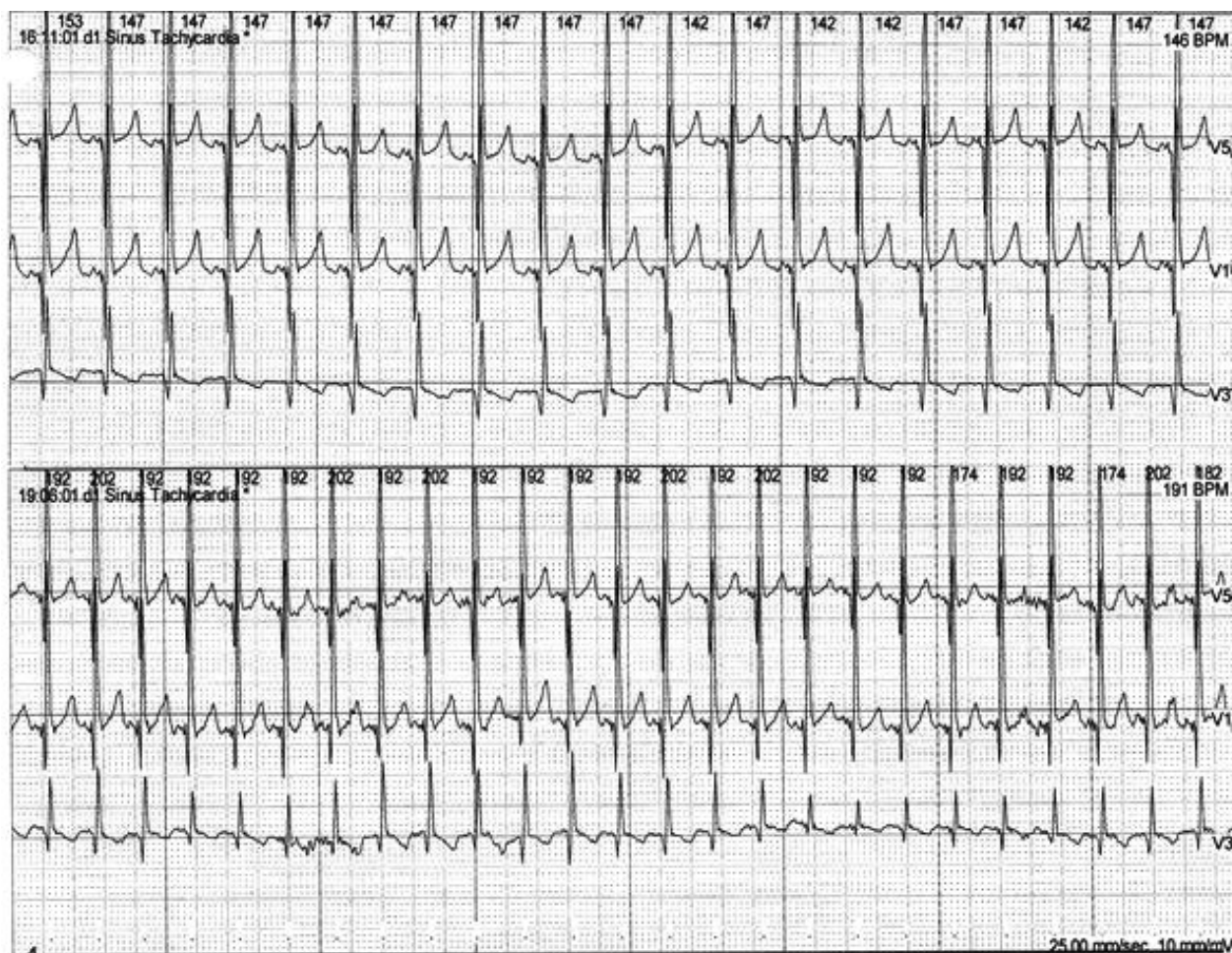
KLINIKINIAI ATVEJAI

Pacientas T. S., 11 mėn. amžiaus berniukas, gimęs iš pirmo normalaus nėštumo (38 sav.) ir gimdymo. Prieš gimdymą atlikus vaisiaus echoskopiją, buvo matomi dauginiai dariniai širdyje – galvota apie rbdomiomas. Iškart po gimimo pacientas išsamiai tirtas ir gydytas Vaikų ligoninės, VU Santariškių klinikų filialo Neonatologijos centre. Tiriama objektyviai, buvo matomos kelios hipopigmentinės dėmės rankos odoje, kraujotakos sutrikimų nestebėta, pulsas, arterinis kraujospūdis atitiko normą, raumenų tonusas – normalus, fiziologiniai refleksai – nepakitę. Gydytojo kardiologo atliktame širdies echoskopijos tyrime – daugybiniai tumorai, manoma, rbdomiomos, lokalizuoti kairiajame skilvelyje ir tarpkilvelinėje pertvaroje. Pilvo organų, inkstų echoskopijos tyrimuose patologinių radinių neaptikta. Siekiant patikslinti diagnozę, 19-tą gyvenimo parą pacientui buvo atlikta galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija, kur rasti specifiniai pokyčiai, būdingi TSC: šoniniuose skilveliuose stebimi daugybiniai iki

5 mm dydžio subependiminiai mazgeliai, o kairiojo šoninio skilvelio priekiniame rage, Monro angos srityje, – 14 × 9 × 18 mm dydžio darinys/mazgas.

Vertinant specifinius radinius galvos smegenyse ir širdyje, nustatyta patologinė mutacija c.3590del *TSC2* gene, pacientui patvirtinta TSC diagnozė ir rekomenduota nuosekli gydytojų specialistų stebėseną bei tyrimų kontrolę. 3,5 mėnesio amžiuje atsirado epilepsijos priepuoliai, lydimi akių deviacijos, trūkčiojimo, trumpalaikio sąmonės praradimo. Miego EEG radus lokalių epilepsiforminių aktyvumą, pacientui diagnozuota simptomatinė židininė epilepsija, paskirtas gydymas vigabatrinu. Tuo pat metu kartoto širdies ultragarsinio tyrimo metu stebėta neigiama dinamika: didėjantys dauginiai tumorai 1,3–1,4 cm tarpkilvelinės pertvaros vidurinėje, bazinėje dalyje, vienam jų įsiterpiančiam į kairiojo skilvelio išmetamąjį traktą, ties aortos vožtuvu, nulemiant reikšmingą povožtuvinę aortos vožtuvo stenozę. 24 val. EKG (HOLTER) tyrimo metu stebėta sinusinė tachikardija, nesant kitų reikšmingų širdies ritmo ar laidumo sutrikimų. Kardiologinis gydymas tuo metu nebuvo skirtas.

6 mėn. amžiuje pacientui atliktas antras galvos smegenų MRT tyrimas ir rasti dinamikoje didėjantys dariniai galvos smegenų parenchimoje. Klinikinių kardiologinių skundų nebuvo, neurologinė paciento būklė – nepablogėjusi, širdies nepakankamumo simptomai nestebėti. Išryškėjo saikinga tachikardija ramybėje, ŠSD 130–138 k/min, ryškus sistolinis užesys, būdingas AoV stenozėi. Įgimtų širdies ligų klinikoje atlikta širdies echoskopija, įvertinta, kad rbdomiomos dinamikoje nedidėjančios, išlieka dauginės – tarpkilvelinėje pertvaroje, DS viršūnėje ir KS išmetamajame trakte, reikšminga KS išmetamojo trakto obstrukcija, aortos vožtuvo stenozė, AoV grad. 45 mm Hg. Vertinant tai, kad nėra ŠN požymių, širdies ertmių dydžio, funkcijos pokyčių, obstrukcija nedidėja, chirurginis gydymas atidėtas. Kartotose ramybės EKG, 24 val. EKG (2 pav.) dinamikoje ryškėjo sinusinė tachikardija, rasti reikšmingai padidėję pulsai tiek dienos, tiek nakties periodu, tačiau kitų širdies ritmo ar laidumo pokyčių nerasta. Širdies susitraukimo dažnio



2 pav. Reikšminga sinusinė tachikardija

kontrolei pacientui skirtas gydymas propranololiu 3 mg/parai. Gydytojų konsiliumo metu nuspręsta pradėti gydymą mTOR inhibitoriumi everolimu. Po 3 mėnesių gydymo dariniai širdyje ir galvos smegenyse yra nesumažėję.

Pacientas I. Š., 6 m. berniukas, gimęs iš trečio nėštumo, antro gimdymo, nėštumo metu mama gydyta dėl hipertenzijos, anemijos. Berniukas gimė išnešiotas, pagal Apgar – 7–8 balai. Po gimimo vaiko būklė buvo sunki: dirglus, stebėta *n. facialis* parėzės simptomatika. Tolimesniam ištyrimui ir gydymui pacientas hospitalizuotas į VUVL Išnešiotų naujagimių skyrių, kur, atlikus širdies echoskopiją, rastos dauginės rbdomiomos abiejuose skilveliuose – 2 dideli (0,8–1,2 cm) dariniai DS ir daug mažų KS. Atliktas galvos smegenų MRT, kur rasti TSC būdingi pakitimai: dešinėje, šalia foramen Monroe, – 7,6 ir 3,9 mm skersmens židiniai su kontrasto kaupimu, kairėje, subkortikalčiai parietalinėje skiltyje, – dauginiai židiniai. Pacientas konsultuotas gydytojo genetiko – TSC diagnozė nustatyta, remiantis klinikiniais kriterijais. Vėliau nustatyta patologinė mutacija c.2341_2342del *TSC1* gene. Jau nuo gimimo stebimas psichomotorinio vystymosi sulėtėjimas, 6 mėn. amžiuje atsirado židiniai operkuliniai-garsiniai traukuliai, rasti pokyčiai EEG, todėl diagnozuota simptominė židininė epilepsija. Pacientas nuosekliai stebimas ir

gydomas vaikų neurologo, šiuo metu vartoja lamotriginą ir levetiracetamą, tačiau priepuoliai išlieka. Nuo naujagimystės reguliariai kartojamos širdies echoskopijos. Širdies tumorai savaime regresavo 2 metų amžiuje. EKG iki 1,5 m. amžiaus patologinių pokyčių, širdies ritmo ar laidumo sutrikimų nerasta. Nuo 1,5 m. amžiaus pacientui išklaudytos ekstrasistolės, jos fiksuotos ir ramybės EKG. 2014 m. spalio mėnesį, atlikus 24 val. EKG (HOLTER) tyrimą ambulatoriškai, registruota daug grupinių skilvelinių ekstrasistolų ir įvairios trukmės skilvelinės tachikardijos epizodai. Skirtas gydymas blokatoriumi metoprololiu. Atliktas širdies MRT tyrimas, kuriame struktūrinių širdies raumens, vožtuvų pokyčių nerasta. Širdies ertmės neprasiplėtusios, KS IF – 62 %, DS IF – 51 %, KS ir DS ertmėse darinių nematyti.

24 val. EKG tyrimo metu registruotos 7525 skilvelinės ekstrasistolės, iš jų 816 kupletų, 21 bigeminijos epizodas, 1137 įvairios trukmės skilvelinės tachikardijos epizodai (3 pav.). Plačių QRS tachikardijos epizodai rasti ir dienos, ir nakties EKG. Padidinta metoprololio dozė. Žinant, kad nerasta reikšmingų struktūrinių pokyčių širdies MRT tyrime, esant gerai klinikinei ligonio kardiovaskulinės sistemos būklei, papildomas aritmijos medikamentinis gydymas neskirtas, o intervencinis ritmo sutrikimo gydymas šiuo metu neindikuotinas.



3 pav. 24 val. EKG tyrimas: trumpalaikis skilvelinės tachikardijos paroksizmas (3 dūžiai, < 30 sek. trukmės)

DISKUSIJA

Pirminiai širdies navikai vaikų amžiuje yra reti, randami 0,03–0,32 % atvejų [10–13]. Rbdomiomos yra dažniausi vaikų širdies navikai, jos sudaro 40–60 % visų gerybinių navikų vaikų amžiuje [7]. 60 % vaikų, kuriems diagnozuota TSC, rastos rbdomiomos. Suaugusių amžiuje jos yra gerokai retesnės ir randamos tik 20 % pacientų [14]. Rbdomiomų dydis svyruoja nuo 3 iki 25 mm skersmens, jos dažniausiai aptinkamos skilvelių miokarde, nors gali būti ir tarpkilvelinėje pertvaroje [1]. Rbdomiomos atsiranda 20–30 nėštumo savaitę, anksčiausiai aprašyta rbdomioma diagnozuota 15 nėštumo savaitę [15].

Rbdomiomos dažniausiai yra pirma TSC manifestacija [13, 14, 16]. Šių navikų sukeliama klinikiniai požymiai yra labai įvairūs ir priklauso nuo naviko dydžio, skaičiaus ir lokalizacijos. Rbdomiomos gali būti visiškai asimptomės, randamos atsitiktinai antenatalinio ultragarsinio tyrimo metu ir gali sukelti sunkius širdies veiklos sutrikimus. Aritmijomis pasireiškia 16–47 % visų rbdomiomų [7]. Intramuralinės rbdomiomos sąveikauja su širdies laidžiosios sistemos takais ir sukelia įvairių aritmijų, dažniausiai – supraventrikulinę tachikardiją, įvairias skilvelines aritmijas, persistuojančią sinusinę bradikardiją ir tachikar-

diją, WPW sindromą, prieširdines ir skilvelines ekstrasistoles [18–20]. Tačiau rbdomiomos, augančios į širdies ertmes, gali jas obturuoti ir sukelti hemodinamiškai reikšmingą išmetamojo ir įtekamojo trakto obstrukciją [21]. Rbdomiomų sukeltamų aritmijų patogenezė yra aiškinama navikinių ląstelių mikroskopine struktūra. Navikinės ląstelės struktūriškai yra panašios į širdies laidžiosios sistemos Purkinjė skaidulų ląsteles, pasižyminčias elektriniu laidumu, todėl toks papildomas pluoštas veikia kaip tiltas ir sinusiniame mazge kilęs elektrinis impulsas šiuo papildomu pluoštu gali greičiau pasiekti skilvelius, sukeldamas preeksitaciją [22]. Kiti galimi aritmijų mechanizmai – tumorų masių ryšys su vožtuvų kraujotaka ar *reentry* pažeisto ir sveiko miokardo riboje [23].

Nors aritmijos yra būdinga rbdomiomų klinikinė manifestacija, mūsų aprašomam pacientui, turinčiam dauginės rbdomiomas, pasireiškė tik sinusinė tachikardija. Tokia rbdomiomų klinikinė išraiška nėra neįprasta. Kad dauginės rbdomiomos nebūtinai turi sukelti aritmijas, iliustruoja Sciacca et al. [24] apžvelgti 33 pacientai, turintys rbdomiomų širdyje. 31 iš jų (93,9 %) diagnozuota TSC. 16 (51,6 %) iš jų EKG nerasta pakitimų, nors echokardiografiškai rastos daugybės rbdomiomos širdyje. 8 pacientai (24,2 %) turėjo aritmijų, o 2 (6,1 %) pacientams

pasireiškė WPW sindromas. Visiems pacientams negydant aritmijos išnyko ar pastebimai sumažėjo nykstant rbdomioms. Miyake ir kt. [25] aprašo 106 pacientus, kuriems rastos rbdomioms. 78 iš jų (74 %) diagnozuota TSC. Iš viso 30 (28 %) pacientų patyrė aritmijas, tačiau tik 17 (16 %) pacientų aritmijos buvo kliniškai reikšmingos. Dažniausios aritmijos buvo skilvelinė tachikardija – 6 (6 %), kaip ir mūsų aprašomam pacientui, ir WPW sindromas – 10 (10 %) pacientų.

Rbdomioms yra būdinga spontaniinė regresija. Jozwiak ir kt. [8] aprašė 154 pacientus, kuriems diagnozuota TSC. Dalinė naviko regresija įvyko 50 % pacientų, pilna – 18 % pacientų. Tačiau 4 % pacientų rbdomioms didėjo ar atsirado *de novo*. Sciacca ir kt. [24] duomenimis, iš 33 aprašytų TSC pacientų, visiems naviko masė sumažėjo 51,3 %. Regresijos mechanizmas nėra visiškai aiškus, tačiau manoma, kad imunohistocheminiu būdu randama medžiaga ubikvitinas yra atsakinga už miofilamentų degradaciją, citoplazmos vakuolizacijos progresavimą, gliukogeno vakuolių didėjimą. Tai taip pat lemia ląstelių apoptozę ir miksoidinę degeneraciją [17]. Naviko ląstelės praranda mitotinį aktyvumą po gimimo ir nesugeba dalintis, augant širdies ertmėms [26]. Literatūros duomenimis, vaikystėje visiškai regresuoja 80 % visų rbdomioms [27]. Regresuojant rbdomioms, paprastai išnyksta ir aritmijos, tačiau R. R. Mettin ir kt. [28] aprašyta 20 pacientų, kuriems diagnozuota TSC, iš jų 11 pacientų (55 %) stebėta pilna rbdomioms involiucija, 4 (20 %) pacientams rbdomioms persistavo perkopus 6 metų amžių. Įdomu tai, kad tais atvejais, kai liko persistuojančios rbdomioms, jei aritmijos nemanifestavo iki 1 metų amžiaus, jos neatsirado ir vėliau.

Antrajam mūsų aprašomam pacientui, nepaisant rbdomioms involiucijos ir medikamentinio gydymo, aritmijos išlieka. Literatūroje randama ir daugiau atvejų, kad yra galimos ir labai vėlyvos agresyvios persistuojančios aritmijos pasireiškimas net ir nesant tumorų širdyje. Įvykus rbdomioms regresijai vaikystėje, kai kurie laidumo sutrikimai išlieka ar net progresuoja. Da Wilde [29] aprašo pacientą, kuriam 31 savaitės gestacijos amžiaus diagnozuoti dauginiai tumorai širdyje: 10,4 cm² dydžio navikas septalinėje dalyje ir 2 mažesni tumorai dešiniajame ir kairiajame išmetimo traktuose. Postnataliai atliktoje EKG matytas sinusinis ritmas su preeksitacija ir dalinė kairės Hiso pluošto kojų blokada. Nors mažieji navikai regresavo, o septalinės dalies navikas reikšmingai sumažėjo, 2 mėn. amžiuje pacientui išsivystė I laipsnio AV blokada. 2 metų amžiuje, toliau mažėjant septaliniam navikui, pacientui diagnozuota pilna dešinėsios Hiso pluošto kojų blokada. Taip pat rastos pavienių supraventrikulinių ir skilvelinių ekstrasistolijų. 4 metų amžiuje pacientui išsivystė III laipsnio AV blokada ir buvo implantuotas kardiostimuliatorius.

Tikslaus paaiškinimo, kodėl aritmijos persistuoja, išnykus rbdomioms, nėra. Manoma, kad regresavusio naviko vietoje lieka patologiškai pakitusi mikroskopinė širdies audinio struktūra, neaptinkama įprastiniais diagnostikos metodais, kuri ir lemia aritmijas [30]. Tokią hypo-

tezę pagrindžia ir duomenys, kad TSC pacientams registruojamos aritmijos ir nesant rbdomioms. Wataya-Kaneda ir kt. apžvalgoje aprašomi 166 TSC pacientai, kurių amžius 0–78 metai [31]. Iš jų 3 pacientams (2,8 %) pasireiškė ritmo ir laidumo sutrikimai, nesant rbdomioms. Todėl galima daryti prielaidą, kad, nors rbdomioms ląstelės yra struktūriškai panašios į širdies laidžiosios sistemos ląsteles, turėtų būti ir kitų veiksnių, lemiančių laidumo sutrikimus. Tačiau ši hipotezė nepaaiškina kito svarbaus aspekto – jei daug svarbiau yra ne rbdomioms dydis ar lokalizacija, o mikroskopinis širdies audinio pažeidimas, ne visiems pacientams, turintiems rbdomioms, t. y. turintiems ir pažeistą audinio struktūrą, pasireiškia aritmijos.

Everolimas yra peroraliniu būdu skiriamas mTOR inhibitorius. Nors jis dažniausiai skiriamas inkstų, neuroendokriniams ir CNS navikams gydyti, literatūroje rasta keletas straipsnių, kai, taikant gydymą everolimu, dauginės rbdomioms širdyje redukovosi, o medikamentiniam gydymui rezistentinės aritmijos išnyko [32–34]. Galima daryti prielaidą, kad galbūt gydymas mTOR inhibitoriais galėtų būti skiriamas ne tik pacientams su hamartomis CNS ar inkstuose, bet ir pacientams su dominuojančiu širdies pažeidimu. Nors mūsų pacientui gydymas everolimu tęsiamas 3 mėn., išlieka nesumažėjusios rbdomioms ir sinusinė tachikardija. Literatūros duomenimis, atsakas į gydymą everolimu labai skirtingas: vienam pacientui aritmijos ėmė kupiruotis po 8 parų, o rbdomioms ėmė mažėti po 15 dienų, kitam – nuo gydymo pradžios praėjus 13 mėnesių [32–34].

IŠVADOS

Mūsų pateikti atvejų aprašymai įrodo, kad laidumo sutrikimo sunkumą širdyje ne visada nulemia rbdomioms dydis ar skaičius. Aritmijų priežastis TSC pacientams nėra iki galo aiški, tačiau aprašyti atvejai įrodo, kad rbdomioms nėra vienintelis aritmogeninis veiksnys. Gydymas mTOR inhibitoriais galėtų būti naudingas pacientams su širdies pažeidimu. Aprašyti ligos atvejai įrodo, kad tiek esamos dauginės rbdomioms, tiek jau regresavę navikai lemia įvairialypius širdies veiklos sutrikimus, todėl ilgalaikė kardiologinė stebėseną yra labai svarbi tiek simptominiams, tiek besimptominiams TSC pacientams [23, 35].

Literatūra

1. Curatolo P, Bombardieri R, Sergiusz J, et al. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657–68.
2. O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, et al. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet* 1998; 351(9114): 1490.
3. Moavero R, Coniglio A, Garaci F, et al. Is mTOR inhibition a systemic treatment for tuberous sclerosis? *Ital J Pediatr* 2013; 39: 57.
4. Maria B, Deidrick K, Roach E. Tuberous sclerosis complex: pathogenesis, diagnosis, strategies, therapies, and future research directions. *J Child Neurol* 2004; 19: 632–42.

5. Curatolo P, Cusmai R, Cortesi F. Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615: 8–16.
6. Henry J, Baskin J. The pathogenesis and imaging of the tuberous sclerosis complex. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 936–52.
7. Uzun O, Wilson DG, Vujanic GM, et al. Cardiac tumours in children. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007; 2: 11.
8. Jozwak S, Kotulska K, Kasprzyk-Obara J. Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatrics* 2006; 118: 1146–51.
9. Jozwiak S, Kawalec W, Dlużewska J. Cardiac tumors in tuberous sclerosis: their incidence and course. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 155–7.
10. Isaacs H. Fetal and neonatal cardiac tumors. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 252–73.
11. Nadas A, Ellison R. Cardiac tumors in infancy. *Am J Cardiol* 1968; 21: 363–6.
12. Simcha A, Wells B, Tynan M. Primary cardiac tumours in childhood. *Arch Dis Child* 1971; 46: 508–14.
13. Smythe J, Dyck J, Smallhorn J. Natural history of cardiac rhabdomyoma in infancy and childhood. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1247–9.
14. Watson G. Cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991; 615: 50–7.
15. Tworetzky W, McElhinney D, Margossian R. Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in the fetus and neonate. *Am J Cardiol* 2003; 92: 487–9.
16. Jozwiak S, Schwartz R, Janniger C, et al. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000; 15: 652–9.
17. DiMario F, Diana D, Leopold H. Evolution of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex. *Clin Pediatr (Phila)* 1996; 35: 615–9.
18. Freedom R, Lee K, MacDonald C. Selected aspects of cardiac tumors in infancy and childhood. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 299–316.
19. Bader R, Chitayat D, Kelly E. Fetal rhabdomyoma: Prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2003; 143: 620–4.
20. Nir A, Tajik A, Freeman W. Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma. *Amer J Cardiol* 1995; 76: 419–21.
21. Rosser L, Panigrahy A, McClintock W. The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 27–36.
22. Mas C, Penny D, Menahem S. Pre excitation syndrome secondary to cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis. *J Paediatric Child Health* 2000; 36: 84–6.
23. Kathare P, Muthuswamy K, Sadasivan J. Incessant ventricular tachycardia due to multiple cardiac rhabdomyomas in an infant with Tuberous Sclerosis. *Indian Heart Journal* 2013; 65: 111–3.
24. Sciacca P, Giacchi V, Mattia C. Rhabdomyomas and tuberous sclerosis complex: our experience in 33 cases. *BMC Cardiovascular Disorders* 2014; 14: 66.
25. Miyaje C, Del Nido P, Alexande M. Cardiac tumors and associated arrhythmias in pediatric patients, with observations on surgical therapy for ventricular tachycardia. *Pediatric Cardiology* 2011; 58: 18.
26. Benyounes N, Fohlen M, Devys J. Cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis patients: a case report and review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105: 442–5.
27. Bosi G, Linthermans J, Pellegrino P. The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis. *Acta Paediatr* 1996; 85: 928–31.
28. Mettin R, Merckenschlager A, Bernhard M. Wide spectrum of clinical manifestations in children with tuberous sclerosis complex – Follow-up of 20 children. *Brain & Development* 2014; 36: 306–14.
29. De Wilde H, Benatar A. Cardiac rhabdomyoma with long-term conduction abnormality: Progression from pre-excitation to bundle branch block and finally complete heart block. *Med Sci Monit* 2007; 13: 21–3.
30. Madueme P, Hinton R. Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyomas: a case report and review of the literature. *Congenit Heart Dis* 2011; 6: 183–7.
31. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS ONE* 2013; 5: 8.
32. Öztunç F, Atik S, Güneş A. Everolimus treatment of a newborn with rhabdomyoma causing severe arrhythmia. *Cardiology in the Young* 2015; 25: 1411–4.
33. Demir H, Ekici F, Yazal Erdem A. Everolimus: a challenging drug in the treatment of multifocal inoperable cardiac rhabdomyoma. *Pediatrics* 2012; 130: 243–7.
34. Tiberio D, Franz D, Phillips J. Regression of a cardiac rhabdomyoma in a patient receiving everolimus. *Pediatrics* 2011; 127: 1335–7.
35. Motoki N, Inaba Y, Matsuzaki S, et al. Successful treatment of arrhythmia-induced cardiomyopathy in an infant with tuberous sclerosis complex. *BMC Pediatrics* 2016; 16: 16.

S. Juozapaitė, E. Jakutienė, R. Čerkauskienė,
R. Praninskienė

HEART RHABDOMYOMAS AND ARRHYTHMIAS IN TUBEROUS SCLEROSIS: 2 CLINICAL CASES

Summary

Tuberous sclerosis is a genetic neurocutaneous syndrome characterized by the development of hamartomas in several organs. This syndrome is characterized by affecting the central nervous system, heart, kidneys, and skin. Usually, rhabdomyomas are the first manifestation of TSC. The clinical manifestation of rhabdomyomas is variable depending on their size and location. Rhabdomyomas can also cause various disturbances in conducting system of the heart including supraventricular tachycardia, various ventricular arrhythmias, persistent sinus bradycardia and tachycardia, WPW syndrome, and atrial and ventricular premature beats. However, in most patients rhabdomyomas do not cause any clinical symptoms. In this article we present two case reports with different clinical manifestation of rhabdomyomas. These cases illustrate that even regressed rhabdomyomas can cause various cardiac disturbances therefore life-long cardiac follow-up monitoring is needed for all TSC patients.

Keywords: tuberous sclerosis, rhabdomyoma, arrhythmia.

Gauta:
2016 12 22

Priimta spaudai:
2017 01 16