

Streszczenie:

Stwardnienie guzowate (tuberous sclerosis complex, TSC) jest rzadkim schorzeniem o podłożu genetycznym (mutacja w genie *TSC1* lub *TSC2*) i postępującym przebiegu. Jednym z kryteriów stwardnienia guzowatego, stwierdzanym u około 10-20% chorych, jest obecność podwyściółkowego gwiazdziaka olbrzymiokomórkowego (Subependymal Giant Cell Astrocytoma, SEGA).

Celem mojej pracy był ocena czynników ryzyka rozwoju SEGA u dzieci i młodzieży ze stwardnieniem guzowatym.

W tym celu analizowałam dane 620 pacjentów z TSC leczonych w Klinice Neurologii i Epileptologii IP CZD w okresie ostatnich 30 lat. W tej grupie guz SEGA został zdiagnozowany w 135 przypadkach (21,7%). Dane pozwalające na ocenę historii naturalnej SEGA były dostępne dla 106 chorych i tę grupę poddałam dalszej analizie danych demograficznych, genetycznych, historii rodzinnej TSC oraz przebiegu rozwoju guza, jego lokalizacji i odpowiedzi na leczenie. W tkankach guzów operowanych badałam także ekspresję szlaku mTOR i jednego z jego regulatorów, genu *PTEN*.

Na podstawie wzrostu pomiarów wzrostu SEGA w czasie wyodrębniłam 5 wzorców rozwoju tego guza. Analiza wzrostu guza SEGA w pierwszych 500 dniach życia okazała się być przydatna do prognozowania jego dalszego wzrostu. Czynnikiem ryzyka szybkiego wzrostu guza w badanej grupie była obecność wrodzonego SEGA, a mutacja w genie *TSC2* stanowiła czynnik ryzyka rozwoju takiego SEGA. Wśród 17 operowanych guzów w czterech stwierdziłam brak ekspresji genu *PTEN*, a w kolejnych 2 jego ekspresja była wątpliwa, co sugeruje rolę zaburzeń ekspresji tego genu w patogenezie SEGA. W ocenianej grupie trzy guzów SEGA miały nietypową, pozakomorową lokalizację; ich rozpoznanie było możliwe po badaniu histopatologicznym. Analiza leczenia farmakologicznego guzów SEGA z zastosowaniem inhibitorów mTOR wykazała w 7% brak skuteczności leczenia. Czynnikiem ryzyka braku odpowiedzi na leczenia wydaje się być płeć męska.

Wyniki mojej pracy mogą w znaczący sposób przyczynić się do lepszego prognozowania rozwoju guzów SEGA u dzieci i młodzieży z TSC oraz do prowadzenia opieki nad tymi pacjentami w sposób zindywidualizowany.