

Współwystępowanie guzów narządów dokrewnych w przebiegu fakomatoz

The coexistence of endocrine organ tumors in course of facomatoses

Łukasz B. Pilarz¹, Katarzyna Ziara², Grzegorz Bajor¹, Weronika Bulska³

STRESZCZENIE

Celem niniejszej pracy jest zwrócenie uwagi na współwystępowanie guzów narządów dokrewnych z innymi objawami spotykanymi w fakomatozach. Fakomatozy, zwane inaczej chorobami nerwowo-skórnymi lub neurodermatozami, są chorobami uwarunkowanymi genetycznie, w których obserwuje się liczne nowotwory wielu narządów, w tym także gruczołów wydzielania wewnętrznego. W związku z tym ich znajomość jest dla lekarza szczególnie ważna. Omówiono najczęściej występujące fakomatozy: chorobę von Recklinghausena (nerwiakowłókniakowatość), stwardnienie guzowate (zespół Bourneville'a-Pringle'a), zespół von Hippel-Lindaua oraz zespół Klippel-Trénaunay-Weber.

SŁOWA KLUCZOWE

fakomatozy, guzy narządów dokrewnych

ABSTRACT

The aim of this study is to draw attention to the coexistence of endocrine organ tumors and other symptoms commonly found in facomatoses. Facomatoses, otherwise known as neuro-cutaneous diseases are genetically conditioned neurodermatoses, which are observed in multiple tumors of many organs, including endocrine glands. Therefore, their knowledge is particularly important from the standpoint of a physician. The most common facomatoses have been discussed: von Recklinghausen's disease (neurofibromatosis), tuberous sclerosis (Bourneville-Pringle's syndrome), von Hippel-Lindau's syndrome, Klippel-Trénaunay-Weber's syndrome.

KEY WORDS

facomatoses, endocrine organs tumors

¹Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Wydziału Lekarskiego w Katowicach

²Katedra i Klinika Pediatrii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

³Koło Naukowe STN przy Katedrze i Zakładzie Anatomii Prawidłowej Wydziału Lekarskiego w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Lek. Łukasz B. Pilarz
Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej
Wydziału Lekarskiego w Katowicach
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
ul. Medyków 18
40-762 Katowice
tel. + 48 32 208 83 26
e-mail: lukas129@poczta.onet.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2013, 67, 1, 52–60
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

WSTĘP

Fakomatozy to rzadkie uwarunkowane genetycznie choroby, zwykle monogenowe. Wywołujące je mutacje w genach zaburzają powstawanie listków zarodkowych i zawiązków tkanek we wczesnym, już w 3–4 tygodniu, okresie życia płodowego [1]. Skutkuje to występowaniem zmian o charakterze dysplazji w narządach pochodzenia ektodermalnego (zwykle skóra, ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy). Dlatego też fakomatozy (od nazwy *phakoma*, czyli znamię, plama) są określane w literaturze mianem dysplazji nerwowo-skrónych lub neuroektomezodermalnych czy jeszcze inaczej schorzeń nerwowo-skrónych (neurodermatozy lub ektodermozy), w związku z lokalizacją większości zmian zarówno w obrębie układu nerwowego, jak i skóry.

Za neuroektodermalnym pochodzeniem zmian przemawia predylekcja zmian dysplastycznych do układu nerwowego. Mimo to okazuje się, że zmiany nie lokalizują się wyłącznie w narządach pochodzenia ektodermalnego. Mogą również dotyczyć pozostałych listków zarodkowych. Wśród kryteriów rozpoznania większości fakomatoz na pierwszym miejscu wymienia się ilościowe określenie istnienia zmian w nerwach obwodowych lub mózgowiu. Najczęściej ma to odniesienie do liczby występowania mnogich nerwiakowłókników wywodzących się z komórek Schwanna i fibroblastów neurolemmy nerwów obwodowych. Szczególnie dotyczy to nerwiakowłóknikowości typu 1 i 2, gdzie zmiany mają podłoże genetyczne i są wywołane mutacją w obrębie genu dla neurofibryny [2].

Do najczęstszych fakomatoz zalicza się: chorobę von Recklinghausena (*neurofibromatosis*; nerwiakowłóknikowość typu 1 – NF-1 oraz typu 2 – NF-2), stwardnienie guzowate (zespół Bourneville'a-Pringle'a; *tuberous sclerosis* – TS), zespół Sturge'a-Webera, zespół von Hippa-Lindaua, zespół Klippel-Trénaunaya, ataksję-teleangiectazję.

Charakterystyczne jest, że często w fakomatozach obserwuje się występowanie nowotworów wielu narządów, w tym także guzów rozwijających się w obrębie gruczołów wydzielania wewnętrznego. Nowotwory narządów dokrewnych wywodzą się w tych przypadkach z warstwy ektodermalnej. Najczęściej mamy do czynienia z nowotworami podwzgórza i części gruczołowej przysadki. Ośrodkowy układ nerwowy rozwija się bowiem z neuroektodermy, a część gruczołowa przysadki z kieszonki Rathkego, będącej wypukleniem nabłonka nosogardła [3].

Drugie co do częstości nowotwory obserwowane w fakomatozach to guzy chromochłonne, rozwijające się w rdzeniu nadnerczy. Są to także guzy pochodzenia neuroektodermalnego. Mają związek z cewą nerwową i komórkami grzebieni nerwowych. Inne, rza-

dziej spotykane nowotwory o charakterze endokrynym w przebiegu schorzeń nerwowo-skrónych to nowotwory tarczycy, przytarczyc, wysp trzustkowych oraz rakowiak [3,4].

Większość zmian, w tym także nowotworowych, ma charakter wrodzony, lecz zdarzają się też dopiero w późniejszym wieku [1].

Celem niniejszej pracy jest zasygnalizowanie problemu współwystępowania nowotworów w obrębie narządów dokrewnych u chorych w przebiegu najczęściej występujących fakomatoz.

Choroba von Recklinghausena

Nerwiakowłóknikowość, zwana dawniej chorobą von Recklinghausena (*neurofibromatosis*; nerwiakowłóknikowość – NF) to schorzenie, w którym objawy są konsekwencją zaburzeń różnicowania i migracji w obrębie grzebienia nerwowego podczas wczesnych stadiów embriogenezy, prawdopodobnie w związku z wpływem czynnika wzrostowego nerwów i gleju. Choroba ta przebiega ze zmiennym obrazem klinicznym, gdyż każdy układ i narząd może być zajęty powoli postępującym procesem chorobowym.

Jest dziedziczona autosomalnie dominująco, a mutacje dotyczą genu *NF-1*. Większość mutacji występuje w ojcowskiej linii terminalnej. Gen *NF-1* w regionie chromosomowym 17q11.2 koduje 11–13 kb mRNA zawierające co najmniej 59 eksonów, których produktem jest białko neurofibromina. Znalezione już ponad 300 niezależnych mutacji genu *NF-1* [3].

Istnieją dwie formy NF, typ pierwszy (NF-1) jest bardziej rozpowszechniony i występuje z częstością ok. 1/4000 urodzeń. Natomiast drugi (NF-2) stanowi niespełna 10% wszystkich przypadków NF i według szacunków zdarza się częściej – ok. 1/50 000 urodzeń [3].

Diagnoza NF-1 jest stawiana, gdy chory spełnia co najmniej dwa z siedmiu kryteriów rozpoznania choroby (tab. I), czasem dopiero w czasie długoletniej obserwacji. Postać NF-2 rozpoznaje się u chorego z przynajmniej jedną z dwóch cech typowych dla tego schorzenia (tab. I).

Należy pamiętać, że u chorych z NF-1 obserwuje się wyższą niż w populacji ogólnej częstość występowania *pheochromocytoma*, *rhabdomyosarcoma*, białaczki i guza Wilmsa. Częste u pacjentów z NF-1 guzy OUN, takie jak: glejaki nerwów wzrokowych, oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego, nerwiakowłókniki, gwiaździki, nerwiaki osłonkowe, są przyczyną znacznej śmiertelności [3].

U chorych z NF-1 oprócz typowych objawów obserwuje się zaburzenia endokryne, wynikające ze współwystępowania guzów w obrębie gruczołów dokrewnych. Najczęściej są to guzy o lokalizacji podwzgórzowej, przysadkowej lub w obrębie skrzyżowania nerwów wzrokowych (glejaki) [3,5]. U dzieci można wtedy zaobserwować niskorosłość, wynikającą

ze zmniejszonego wydzielania hormonu wzrostu lub objawy przedwczesnego pokwitania z powodu nadmiernej sekrecji gonadoliberyny i/lub gonadotropin [6]. W przypadku choroby von Recklinghausena stwierdzić można także guzy chromochłonne lub zespół rakowiaka [3]. Objawami wskazującymi na guza chromochłonnego może być wtedy nadciśnienie tętnicze, mogące już w bardzo młodym wieku przebiegać z przełomami nadciśnieniowymi. Do diagnozowania *pheochromocytoma* mogą służyć również tachykardia, napady paniki, błądność, bóle głowy. Poza tym katecholaminy wywierają bezpośredni i pośredni wpływ na metabolizm glukozy, doprowadzając do hiperglikemii, kwasicy metabolicznej i utraty masy ciała.

Tabela I. Kryteria diagnostyczne choroby von Recklinghausena wg Haslam i wsp. [3]
Table I. Diagnostic criteria of von Recklinghausen's disease according to Haslam et al. [3]

Typ choroby	Kryteria diagnostyczne/objaw
NF-1	plamy cafe-au lait: ≥ 5 o średnicy > 5 mm przed pokwitaniem lub ≥ 6 o średnicy > 15 mm u starszych; piegi pachowe lub pachwinowe o średnicy 2–3 mm; guzki Lisha w tęczówce ≥ 2; nerwiakowłókniaki ≥ 2 lub jeden nerwiakowłókniak splotowały; zmiany kostne: kifoskolioza; dysplazja skrzydła kości klinowej; wygięcia strzałki, kości piszczelowej glejaki nerwów wzrokowych krewni I stopnia z NF-1
NF-2	obustronne nerwiaki nerwów słuchowych (VIII) w CT lub MRI rodzic, rodzeństwo lub dziecko z NF-2 i/lub jednostronny nerwiak nerwu VIII lub ≥ 2 zmiany: nerwiakowłókniak, oponiak, glejak, nerwiak osłonkowy, młodzieńcze tylne podtorebkowe zmętnienie soczewki

W przypadku zespołu rakowiaka można zaobserwować przewlekłe bóle brzucha o niewyjaśnionej etiologii. Częstość występowania guza chromochłonnego w tej chorobie jest oceniana na 0,1–5,7% [3]. Przeważnie pojawia się on w trzeciej lub czwartej dekadzie życia i rzadko ma charakter złośliwy. Zdaniem Jafri i Maher [7], zarówno guz chromochłonny, jak i przyzwójaki w nerwiakowłókniowości są rzadkie (około 1%), natomiast według innych źródeł, *pheochromocytoma* została diagnozowana u 7 na 48 badanych z NF-1 [8].

Częstość pojawiania się guzów chromochłonnych nadnerczy jest jeszcze większa (15%) u pacjentów z *somatostatinomą* dwunastnicy, związanych z chorobą Recklinghausena [9]. Występowanie zarówno NF-1, *pheochromocytoma*, jak i *somatostatinoma* sugeruje dziedziczną endokrynopatię i stanowi szcze-

gólną formę zespołu wielokrotnych nowotworów gruczołów wydzielania wewnętrznego.

Badania histologiczne *pheochromocytoma* mogą ujawniać cechy *ganglioneuroma*, *ganglioneuroblastoma* i *neuroblastoma*. Współwystępowanie guza chromochłonnego nadnerczy z *ganglioneuroblastoma* sugeruje bardziej agresywny przebieg, z wystąpieniem przerzutów aż u 60% pacjentów z chorobą von Recklinghausena [10].

Częstość występowania złośliwych guzów chromochłonnych nadnerczy wynosi 11,5%. Przerzuty znajdowane są zwykle w wątrobie (30%), płucach (30%), kościach (25%) i węzłach chłonnych (10%), stwierdzano też zrakowacenie otrzewnej (5%) [10].

Cappelli i wsp. opisali przypadek kobiety z nierozpoznaną wcześniej NF-1, u której przypadkowo wykryte w badaniu tomografii komputerowej guzy nadnerczy, potwierdzone następnie w badaniu histopatologicznym jako *pheochromocytoma*, ułatwiły diagnostykę w kierunku tego zespołu [11].

Teramoto i wsp. zaprezentowali dwa przypadki pacjentów z rozpoznaną wcześniej chorobą von Recklinghausena, u których stwierdzono współwystępowanie dwóch rodzajów nowotworów – guza chromochłonnego i nowotworu wywodzącego się z komórek podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) [12].

Henske i wsp. przeprowadzili metaanalizę grupy 148 pacjentów (87 kobiet; 61 mężczyzn) w wieku od 1,5 do 74 roku życia (śr. wiek: 42 lata) z rozpoznaną chorobą von Recklinghausena i współistniejącym guzem typu *pheochromocytoma*. U 84% chorych w tej grupie guz rdzenia nadnerczy występował po jednej stronie, u 9,6% obustronnie, zaś u 6,1% miał inną lokalizację (tab. II). Typowe objawy związane z występowaniem *pheochromocytoma* lub izolowane nadciśnienie tętnicze zaobserwowano u 78% pacjentów. Guzy wykazywały w większości przypadków nadmierną sekrecję adrenaliny i noradrenaliny. U 8,8% chorych wystąpił zespół rakowiaka przewodu pokarmowego [4].

Tabela II. Lokalizacja *pheochromocytoma* u pacjentów z chorobą von Recklinghausena [10]
Table. II. Location of pheochromocytomas in patients with von Recklinghausen's disease [10]

Lokalizacja	Częstość (%)
Jednostronna	84,2
Obustronna	9,6
Ektopowa:	
brzuszny pień współczulny	4,1
narząd Zuckerkandla	0,7
pęcherz mocz	1,4

Większość opisów przypadków występowania guzów rdzenia nadnerczy w przebiegu NF-1 w dostępnym piśmiennictwie pochodzi z Dalekiego Wschodu, głów-

nie Japonii. W tej części świata choroby nerwowo-skórne zdarzają się znacznie częściej niż w innych regionach.

Kamiya i wsp. opisali przypadek 56-letniej kobiety z NF-1, która zmarła podczas operacji usunięcia guza nadnercza. Badanie histopatologiczne *post mortem* potwierdziło wcześniejsze podejrzenie *pheochromocytoma* [13].

Inni autorzy prezentowali przypadek występowania *pheochromocytoma* u 19-letniej kobiety z NF-1, u której guz nadnercza został przypadkowo wykryty w badaniu USG jamy brzusznej. Mimo dużych wymiarów (35 x 60 x 75 mm), guz udało się usunąć laparoskopowo bez powikłań [6].

Cappelli i wsp. analizując opisy 67 przypadków pacjentów japońskich z chorobą von Recklinghausena zwrócili uwagę na współwystępowanie niemalże u wszystkich *pheochromocytoma*, ponadto aż u 16,7% wykryto przerzuty pochodzące z *pheochromocytoma* [11].

Kumar i wsp. opisali nietypowy przypadek *pheochromocytoma* 67-letniej kobiety z NF-1, u której poza nadciśnieniem tętniczym nie występowały klasyczne objawy ze strony guza chromochłonnego, a tylko bóle brzucha w szóstej dekadzie życia. Przed operacją usunięcia guza osoba ta w celu uzyskania optymalnego ciśnienia przyjmowała więcej niż trzy leki hipotensyjne, natomiast już miesiąc po zabiegu ich liczbę zredukowano do jednego [8].

Babińska i wsp. omówili przypadek pacjenta z NF-1 z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym w przebiegu niezidentyfikowanego *pheochromocytoma*, u którego doszło do zawału mięśnia sercowego [14]. Zwiększone stężenie adrenaliny, noradrenaliny i dopaminy może powodować uszkodzenie serca bez zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. W badaniu EKG u pacjentów z *pheochromocytoma* występują: odwrócone lub wysokie załamki T, wydłużenie odcinka ST oraz wydłużenie odstępu QT. Właściwa diagnoza i leczenie chronią pacjenta przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Dzięki interwencji chirurgicznej można uniknąć kardiomiopatii i śmiertelnych arytmii.

Niezwykle rzadko opisywane są przypadki jednoczesnego rodzinnego występowania choroby von Recklinghausena i guzów chromochłonnych nadnerczy, chociaż wiadomo, że nerwiakowłóknikowość ma charakter dziedziczny. Ogawa i wsp. zanotowali przypadek rodzinnego występowania obu tych chorób u 19-letniej kobiety oraz jej matki. Obie chore zostały poddane zabiegowi usunięcia *pheochromocytoma* [28].

Quarles i wsp. przedstawiają ciekawy przypadek pacjenta z NF-1, u którego zdiagnozowano guz chromochłonny w prawym nadnerczu oraz wodnistą biegunkę spowodowaną nadmierną sekrecją VIP przez *pheochromocytoma* wazoaktywnego peptydu jelitowego (*vasoactive intestinal peptide* – VIP) [15]. Nie

było dowodów na aktywność nowotworu w innym miejscu. Brak nadciśnienia u tego pacjenta mógł być spowodowany obecnością VIP albo relatywnie niską produkcją noradrenaliny. Znaczna ilość VIP jako środka rozszerzającego naczynia może maskować objawy naczynioskurczowe katecholamin. Hormon ten jest produkowany i uwalniany w 90% z guzów wysp trzustki oraz w 10% z guzów pochodzących z grzebienia nerwowego, jak w tym przypadku. Głównym zadaniem VIP jest funkcja neuroprzekaźnika lub neuromodulatora. Stymuluje on wydzielanie elektrolitów i płynów przez jelita poprzez aktywację cykazy adenylowej i wzrost cAMP w komórkach jelita. Dlatego podwyższone stężenie VIP w osoczu prowadzi do biegunki, hipowolemii, kwasicy metabolicznej, hipolub hiperchloremii oraz hipokaliemii. Objawy wynikające z nadmiernej produkcji VIP ustąpiły po pomyślnym usunięciu guza. Dwanaście miesięcy po zabiegu zarówno stężenie katecholamin w moczu, jak i VIP w osoczu były prawidłowe. Przypadek ten pokazuje, że pacjenci z nerwiakowłóknikowością typu 1 są podatni na więcej niż jedną chorobę pochodzącą z grzebienia nerwowego.

Do 2005 r. zgłoszono 16 przypadków produkcji VIP przez *pheochromocytoma* w chorobie Recklinghausena. Trzynastu z nich miało kliniczne objawy wodnistej biegunki. Osłabienie mięśni było powszechnie obserwowane, prawdopodobnie związane z hipokaliemią. Po resekcji guza u wszystkich pacjentów znikły typowe objawy [16].

Leung i wsp. zauważyli zwiększoną korelację występowania NF-1 z rakowiakiem brodawki Vatera [17]. Do 2005 r. zanotowali około 60 takich przypadków. *Carcinoid* należy do wyjątkowo rzadkich guzów *papilla Vateri* (ok. 2%), natomiast w nerwiakowłóknikowości zaobserwowano wzrost częstości do 25%. Rakowiaki tego typu wydzielają w dużej ilości somatostatynę, poza objawami bólów brzucha, powszechne są: żółtaczką (u 59%) oraz nudności, wymioty, krwawienie, a rzadko spotykane ostre zapalenie trzustki (u 3%). Nasilenie tych objawów jest bezpośrednio związane z wielkością guza i obecnością przerzutów. Ryzyko przerzutów wzrasta szczególnie, gdy guzy przekraczają 2 cm i w 35% dotyczą wątroby i węzłów chłonnych [18]. Rokowanie jest dobre, 5-letnie przeżycie szacuje się na około 75% (40–60% u chorych z przerzutami i 100% u chorych bez przerzutów) [9].

Pacjenci z nerwiakowłóknikowością typu 1 i guzem dwunastnicy wydzielającym somatostatynę rzadziej wykazują patologiczną produkcję dodatkowych innych hormonów (16%) niż osoby bez zespołu Recklinghausena, u których częstość tego zjawiska wynosi 43%. Zanotowano korelację między NF-1 a *somatostatinoma* zlokalizowaną w *duodenum*, ale nie zaobserwowano zależności między NF-1 a *somatostatinoma* trzustki [9].

W „World Journal of Surgical Oncology” po raz pierwszy opisano przypadek 56-letniego mężczyzny, u którego występował zarówno *carcinoid* brodawki Vater, jak i nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego obejmujący jelito cienkie. Tomografia komputerowa wykazała ponadto zmiany w obrębie głowy trzustki, bez śladu przerzutów. Badanie histopatologiczne potwierdziło *adenocarcinoma* [19].

Odnotowano także występowanie zespołu Zollingera-Elisona w NF-1 [20]. U pacjentki zaobserwowano nawracające bóle w nadbrzuszu, biegunkę oraz chorobę wrzodową dwunastnicy. Chorobę potwierdził wynik badania stężenia gastryny na czczo, przekraczający 1000 pg/ml. U chorej nie stwierdzono endokrynopatii przytarczyc, przysadki, trzustki i nadnerczy.

Gastrinoma jest guzem trudnym do wykrycia nawet w populacji ogólnej i nawracające objawy sugerujące chorobę wrzodową u pacjentów z NF-1 powinny być traktowane jako potencjalne zagrożenie pojawienia się zespołu Zollingera-Ellisona.

Zmiany w obrębie gruczołów dokrewnych u pacjentów z NF-1 dotyczą także tarczycy. Zanotowano rzadkie występowanie raka brodawkowego i pęcherzykowego gruczołu tarczowego. Anagnostouli i wsp. opisali przypadek nerwiakowłókniaka tarczycy [21]. Badania ujawniły tylko niski poziom T4, przy prawidłowych wynikach innych hormonów tarczycy, a USG potwierdziło zmiany w obrębie lewego płata. To pierwszy taki przypadek, gdyż wcześniej zgłaszano obecność *neurofibroma* w okolicach tarczycy, a nie w niej samej.

Koksai i wsp. przedstawili rzadkie współwystępowanie raka brodawkowego tarczycy i nerwiakowłókniaka w okolicy gruczołu tarczowego u 26-letniej kobiety z chorobą von Recklinghausena. W badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększenie tarczycy i duży guzek w obrębie prawego płata oraz zmiany w tkankach sąsiadujących z tarczycą. Wyniki badań ujawniły wysokie stężenie tyreoglobuliny w surowicy, przy prawidłowym stężeniu fT4 i TSH. Przeciwciała antymikrosomalne i antyglobulinowe we krwi były negatywne. Pacjentka przeszła pomyślnie tyroidektomię, bez pojawienia się przerzutów.

Wśród nowotworów gruczołów dokrewnych u pacjentów z NF-1 występuje również rak rdzeniasty tarczycy (*medullary thyroid cancer* – MTC). Kilka jego przypadków opisano u dorosłych, jednak nigdy u dzieci czy młodzieży. Odnotowano współwystępowanie MTC z *pheochromocytoma*, gruczolakiem przytarczyc i gruczolakiem kory nadnerczy, rakowiakiem dwunastnicy [23].

W przypadku choroby von Recklinghausena stwierdzić można współwystępowanie raka przytarczyc jako rzadko pojawiającą się przyczynę pierwotnej nadczynności przytarczyc. Wzrasta liczba takich przypadków, więc badania przesiewowe i monitorowanie

chorych z współistniejącymi zaburzeniami przytarczyc stają się coraz bardziej istotne [24].

Stwardnienie guzowate

Stwardnienie guzowate (zespół Bourneville’a-Pringle’a; *tuberous sclerosis* – TS) jest schorzeniem wrodzonym, dziedziczonym autosomalnie dominująco, występującym z częstością ok. 1/6000 urodzeń. W 2/3 przypadków TS mutacja jest sporadyczna. Genetyczne badania molekularne pozwoliły zidentyfikować dwa *loci* dla genów odpowiedzialnych za TS. Gen *TSC1* jest zlokalizowany na chromosomie 9 (9q34), a *TSC2* na chromosomie 16 (16p13). Transkrypt 8.6-kb *TSC1* koduje białko zwane *hamartin*, zaś gen *TSC2* koduje białko o nazwie *tuberin*. Białka te współdziałają jako pojedynczy molekularny kompleks w aparacie Golgiego [3]. Zmienność obrazu klinicznego w TS jest bardzo duża, nawet w obrębie jednej rodziny. Wiele objawów pojawia się w miarę rozwoju dziecka. Typowe objawy TS przedstawione zostały w tabeli III.

Zmiany powstają zazwyczaj w narządach rozwijających się z ektodermy. Najczęściej dotyczą skóry, ośrodkowego układu nerwowego, nerek, także nadnerczy, trzustki oraz tarczycy. Mają charakter zaburzeń rozwojowych typu *hamartoma* lub *hamartoblastoma*, zaś na ich podłożu rozwijają się nowotwory złośliwe, zwłaszcza mózgu i nerek [1]. Odnotowano kilka przypadków guzów przysadki mózgowej produkującej prolaktynę, hormon wzrostu, adrenokortykotropinę [26]. Dworakowska i wsp. opisują przypadek 12-letniego chłopca z guzem somatotropowym, u którego w rodzinie stwardnienie guzowate było obecne w czterech pokoleniach, bez żadnych endokrynopatii [25]. Opisano także dwa przypadki choroby Cushinga u mężczyzn z TS z powodu mikrogruczolaka przysadki. W nieczynnych gruczolakach *hypophysis* stwierdzono nadekspresję B-Raf mRNA i jego białka oraz nadmierną aktywność szklaku kinaz Ras-B-Raf-MAP. Spośród nowotworów czynnych hormonalnie najczęściej występują *insulinoma* i inne guzy wywodzące się z wysp trzustkowych oraz guzy nadnerczy. Zwykle nie są to guzy chromochłonne, lecz nowotwory innego pochodzenia, mające ognisko pierwotne w tkankach rdzenia nadnerczy, jak np. często opisywany w piśmiennictwie naczyniako-mięśniakofuszcak [4]. Istnieje jedno doniesienie na temat współwystępowania *pheochromocytoma* oraz rakowiaka w TS [26]. Można znaleźć też doniesienia o występowaniu nowotworów złośliwych, zwłaszcza w mięszu trzustki i w płucach. Te ostatnie są przyczyną zespołów paraneoplastycznych, gdzie guz jest zazwyczaj hormonalnie czynny [12].

Odnotowano występowanie guzów neuroendokrynnych trzustki, jednak znacznie rzadziej niż w NF-1 czy w chorobie von Hippel-Lindaua. Do 2012 r. zarejestrowano tylko 9 takich przypadków [27], w tym 6

z nich pod względem stopnia miejscowej inwazji zostało sklasyfikowane jako gruczolaki wysp trzustki, łagodne wyspiaki, dobrze zróżnicowane guzy neuroendokrynne, a 3 pozostałe uznano za raki neuroendokrynne. Spośród 6 dobrze zróżnicowanych guzów neuroendokrynnych trzustki, 5 miało charakter hormonalnie czynny (*insulinoma*), 1 wykazywał barwienie glukagonu w komórkach nowotworowych, co wskazywało na *glukagonoma*. Natomiast w innym przypadku rak neuroendokryny produkował gastrynę, co wywołało u pacjenta objawy hipergastrynemii. Większość nowotworów była zlokalizowana w trzonie i ogonie trzustki. Wielkość guza wynosiła od 2 do 21 cm, średnio 2–3 cm. Wiek wykrycia mieścił się w przedziale 6–43 lat, jednak znacznie wcześniej diagnozowano przypadki złośliwe (średnio 11 lat) niż łagodne (średnio 29 lat). U pacjentów ze stwardnieniem guzowatym i *insulinoma* nie zaobserwowano przerzutów, w przeciwieństwie do pacjentów z *gastri-noma* czy guzami nieczynnymi hormonalnie [27].

Tabela III. Objawy kliniczne stwardnienia guzowatego (zespół Bourneville'a-Pringle'a) [3]
Table III. Clinical features of tuberous sclerosis (Bourneville-Pringle's syndrome) [3]

Lp.	Objawy kliniczne
1.	Ogniska odbarwionej skóry o kształcie przypominającym liść jesionu (widoczne w lampie ultrafioletowej Wooda)
2.	Zwapniałe guzki w okolicy okołokomorowej (widoczne w TK mózgowia)
3.	Napady drgawek; padaczka miokloniczna
4.	Opóźnienie umysłowe
5.	Zmiany skórne: gruczolaki łojowe; skóra „szagrynowa” (przypominająca skórę pomarańczową w okolicy krzyżowo-lędźwiowej); włókniaki podpaznokciowe lub okołopaznokciowe palców rąk i stóp
6.	Zmiany w siatkówce oczu: „morwolate” guzki w okolicy nerwu oraz okrągłe, płaskie, szare zmiany (<i>phakoma</i>) w okolicy tarczy nerwu wzrokowego
7.	Guzy mózgu (gwiaździaki)
8.	Mięśniaki prążkowane komórkowe mięśnia sercowego; zaburzenia rytmu; zastoinowa niewydolność krążenia
9.	<i>Hamartoma</i> i zwyrodnienie wielotorbielowate nerek; krwimocz; niewydolność nerek
10.	Naczyniakomięśniakotłuszczaki płuc; zmiany torbielowate i włókniste; odma

Guz produkujący insulinę u pacjentów z TS przeważnie wykrywany jest w okresie dzieciństwa, a jednym z głównych objawów są zaburzenia neurologiczne, jak zmiany zachowań, nadmierne pobudzenie lub letarg. Kim i wsp. opisali pacjenta z TS upośledzonego umysłowo, u którego zaczęły pojawiać się epizody nadmiernego pobudzenia, drażliwości, a innym razem spowolnienie i utrata przytomności. Podczas rutynowych badań okazało się, że stężenie glukozy we krwi

u tego chorego wynosiło 23 mg/dl. Pacjent przeszedł częściową pankreatektomię, po której poziom glukozy powrócił do normy, a okresy pobudzenia i ospałości ustąpiły [29].

Istnieje kilka doniesień o występowaniu gruczolaków przytarczyc, prowadzących do znacznej hiperkalcemii u pacjentów z TS. U 15-letniej pacjentki zdiagnozowano *adenoma* po prawej stronie szyi, po zabiegu usunięcia guza stężenie wapnia we krwi uległo normalizacji. Natomiast u 20-letniego mężczyzny ze zmianami guzowatymi przytarczyc, stwierdzono w badaniu *post mortem* zmiany nowotworowe także w innych narządach wydzielania wewnętrznego (przysadka, nadnercza oraz trzustka) [25].

Uważa się, że poza gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym inne zmiany obserwowane w TS, takie jak: naczyniako-mięśniakotłuszczaki, guzy siatkówki, mięśniaki prążkowanokomórkowe serca, są raczej zaburzeniami rozwojowymi, a nie nowotworami [5]. Dlatego też określa się te zmiany według różnych źródeł jako *hamartoma*, *hamartia*, *hamartoblastoma* albo *choristoma*, a nie jako nowotwory *sensu stricto*. Oprócz tego w zespole Bourneville'a-Pringle'a zdarzają się gruczolaki tarczycy. Są to albo gruczolaki wrodzone, powstające już w okresie płodowym albo pojawiające się w późniejszym okresie życia [2]. W stwardnieniu guzowatym choroby tarczycy są dość rzadkie, chociaż odnotowano także przypadki dysgenezji, wola i raka tarczycy [30].

Rak rdzeniasty tarczycy jest odpowiedzialny za 5–10% wszystkich nowotworów tarczycy i wywodzi się z przypęcherzykowych komórek C wydzielających kalcytoninę. Współwystępowanie TS i MTC po raz pierwszy opisali Dicorato i wsp. [31] w 2009 r. u 45-letniego mężczyzny. U pacjenta wykonano badania w kierunku chorób tarczycy w celu wyjaśnienia powiększenia lewych szyjnych węzłów chłonnych. Stężenie kalcytoniny we krwi było znacznie podwyższone i wynosiło 642 pg/ml (norma: do 10 pg/ml).

Skuteczność terapii nowotworu zależy od leczenia operacyjnego polegającej na tyreoidiektomii i centralnej limfadenektomii. Wczesna diagnoza MTC ma fundamentalny wpływ na przeżycie, dlatego badania przesiewowe tarczycy pacjentów z TS są zalecane przez amerykańskie organizacje. Pomiar stężenia kalcytoniny powinien być wykonany przy pojawieniu się jednego lub kilku guzków w obrębie tarczycy u chorych na *tuberous sclerosis*.

Zespół von Hippel-Lindaua

Zespół von Hippel-Lindau (*von Hippel-Lindau disease* – VHL) został opisany niezależnie przez Hippla w 1894 r., a później – w 1926 r. – przez Lindaua, stąd różne nazewnictwo nozologiczne (choroba von Hippel-Lindaua; naczyniakowatość siatkówkowo-mózdkowa; *familial cerebelloretinal angiomatosis*, *heman-*

gioblastomatosis, angiophakomatosis retinae et cerebelli) [13].

Jest to rzadko występujące (1/36 000 urodzeń) schorzenie genetyczne, dziedziczone autosomalnie dominująco ze zmienną penetracją i opóźnioną ekspresją, spowodowane mutacjami linii komórek germinalnych w genie *VHL* zlokalizowanym na chromosomie 3, w regionie 3p25-26 [3].

Zespół ten cechuje się zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia nowotworów nerek, ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza mózdzku oraz nadnerczy i siatkówki [3]. U chorych obserwuje się mnogie nowotwory, rozwijające się zwykle wieloogniskowo i obustronnie, które występują w zdecydowanie młodszym wieku niż w pozostałej populacji [4].

Z klinicznego punktu widzenia najistotniejsze nowotwory lokalizują się w mózdzku, rdzeniu kręgowym, siatkówce i nerkach. Szereg zmian może występować także w innych narządach wydzielania wewnętrznego. Najważniejsze znaczenie kliniczne wśród nich mają nowotwory nadnerczy – uważa się, że zmiany w nich zlokalizowane mogą być pierwszym znaleziskiem w przypadku tego zespołu. Objawy, takie jak hipotonia ortostatyczna, okresowe lub utrwalone nadciśnienie tętnicze, omdlenia, zlewne poty, bóle i zawroty głowy, napady potliwości, kołatanie serca, nudności, uczucie niepokoju, bóle brzucha czy skłonność do hiperglikemii, mogą dość szybko nasunąć podejrzenie zmian w nadnerczach, co w tych przypadkach znacznie przyspiesza diagnostykę [28].

W nadnerczach lub w pniu współczulnym u pacjentów z zespołem von Hippel-Lindaua może rozwinąć się guz chromochłonny nadnerczy (*pheochromocytoma*). Rzadziej spotyka się przyzwojaki (*paraganglioma*), powstające z narządu Zuckerkandla. Guz chromochłonny pojawić się może w jednym lub, rzadziej, w obu nadnerczach. Ogniska guza mogą mieć też inną lokalizację. Na ogół umiejscawiają się wzdłuż pnia współczulnego i to najczęściej w obrębie jamy brzusznej, rzadziej klatki piersiowej i szyi [32]. Współwystępowanie *VHL* z *pheochromocytoma* jest częściej zauważalne u młodszych pacjentów (średnia wieku około 20 lat), w sporadycznych przypadkach u starszych (do 44 roku życia) [33]. Choć *pheochromocytoma* często występuje bezobjawowo i wyniki badań biochemicznych również są prawidłowe, to nieaktywne zmiany mogą nagle stać się niebezpieczne, a łagodne guzy mogą przyjąć postać złośliwą. Częstość nadciśnienia tętniczego i innych objawów w *VHL* wynosi 20–30%, a 40–60% w MEN 2. Różnice między występowaniem guza chromochłonnego nadnerczy w *VHL* i w chorobie von Recklinghausena zostały przedstawione w tabeli IV. Około 5% pacjentów z *VHL* może umrzeć z powodu endogennego nadmiaru katecholamin produkowanych przez *pheochromocytoma* [34].

Tabela IV. Porównanie głównych cech między występowaniem *pheochromocytoma* w *VHL* oraz NF-1 [3,4,10,34]
Table IV. Comparison of major characteristics between *VHL*-associated and NF1-associated *pheochromocytoma* [3,4,10,34]

Porównywana cecha	VHL	NF-1
Częstość występowania choroby	1 : 36 000	1 : 4 000
Częstość występowania <i>pheochromocytoma</i>	20–25%	0,1–5,7%
Wiek w chwili rozpoznania (lata)	20–30	30–40
Bezobjawowy guz (%)	70–80	20–40
Obustronna lokalizacja (%)	40	9,6
<i>Extra-adrenal</i> (%)	2–11	6

Choroba von Hippel-Lindaua klinicznie dzieli się na dwa typy: pierwszy (*VHL1*), związany z nowotworem nerki bez występowania *pheochromocytoma*, oraz typ drugi (*VHL2*) z guzem chromochłonny nadnercza. Typ 2 stanowi 10% wszystkich przypadków *VHL* [35]. Zdaniem Opocher i wsp., częstość guza chromochłonnego nadnerczy jest dość wysoka i wynosi 20–25% [34]. Dodatkowo autorzy ci odróżniają typ 2A bez raka nerki oraz typ 2B z rakiem nerki, co jest najpoważniejszym i zagrażającym życiu powikłaniem choroby. Również rodziny, w których do tej pory zidentyfikowano tylko *pheochromocytoma*, mają odrębny typ *VHL* – typ 2C.

W zespole *VHL* mogą także występować pojedyncze lub mnogie torbiele w nerkach oraz w trzustce. Rzadziej notowano nowotwory części wewnątrzwydzielniczej trzustki o charakterze guzów neuroendokrynnych [5]. Mają one jednak tendencję do wyższej częstotliwości u chorych z *pheochromocytoma* (typ *VHL2*) [36].

Przeważnie guzy neuroendokrynne trzustki u pacjentów z *VHL* są nieczynne. Charakteryzują się powolnym wzrostem i są bezobjawowe [37]. Częstość przerzutów jest niższa u pacjentów z zespołem *VHL* (11–20%) niż u chorych bez tego zespołu. Powodem tego może być wcześniejsza diagnoza stawiana w trakcie diagnostyki bólów brzucha. Natomiast u pacjentów bez *VHL* brak klasycznych objawów, stąd identyfikowane są dopiero guzy o rozmiarach przekraczających 5 cm. Zaproponowano trzy kryteria, które przewidują wystąpienie przerzutów u chorych z guzem neuroendokrynnym trzustki i *VHL*: rozmiar guza ≥ 3 cm, obecność mutacji w eksonie 3, czas podwojenia rozmiaru > 500 dni. Jeśli pacjent nie spełnia żadnego z kryteriów, zaleca się nadzór radiologiczny co 2–3 lata, jeśli spełnia jeden punkt, to co 6 miesięcy do 1 roku należy obserwować pojawienie się kolejnego kryterium, w przypadku wystąpienia dwóch czy trzech punktów należy rozważyć interwencję chirurgiczną [36]. Niedawno przeprowadzono badania wśród przypadkowo wybranych 11 osób z *VHL*, u których wykonywano TK, MRI i badania biochemiczne. Okazało się, że częstość występowania chorób trzustki w tej grupie pacjentów sięga 100%. U 9 z nich zdiagnozowano

torbiele, u 2 poszerzenie głównego przewodu trzustkowego, u 3 zaś pojawił się nowotwór. W zespole VHL powinno się przeprowadzać regularne badania przesiewowe w kierunku zmian strukturalnych i czynnościowych trzustki, a także w kierunku cukrzycy [38]. Według innych badań, częstość zmian w obrębie trzustki w zespole VHL wynosi 35–70% [39]. Średni wiek, w którym pojawiają się te zmiany, jest wyższy niż dla *pheochromocytoma* i wynosi około 35–37 lat.

W schorzeniu tym istnieje związek między układem krwi ABO a chorobami trzustki. Weisbrod i wsp. [40] w retrospektywnym przeglądzie 798 pacjentów, wśród których zbadano 181 grup krwi, zauważyli zależność pomiędzy typem 0 grupy krwi a występowaniem guzów neuroendokrynych trzustki u pacjentów z VHL.

W piśmiennictwie można znaleźć opis występowania jednocześnie kilku nowotworów gruczolów dokrewnych w zespole VHL. Boaz i wsp. [33] opisali ciekawy przypadek mężczyzny, u którego zdiagnozowano obustronny guz chromochłonny oraz dobrze zróżnicowany guz neuroendokryny trzustki. W prawym nadnerczu guz wynosił 8 cm, w lewym 2 cm. Pacjent przeszedł dwustronną adrenalectomię bez powikłań pooperacyjnych. W wywiadzie rodzinnym, u ojca i braci zanotowano guz *hemangioblastoma*, który występuje u 60–80% osób dotkniętych zespołem VHL. Autorzy japońscy [41] opisują podobny przypadek 40-letniego mężczyzny z licznymi guzami trzustki oraz guzem nerki w 13 lat po obustronnej adrenalectomii z powodu guza chromochłonnego. Kanno i wsp. [42] przedstawiają kobietę z *hemangioblastoma*, nowotworem prawej nerki, guzem litym głowy trzustki oraz bardzo rzadkim surowiczym torbielowatym nowotworem całej trzustki (*serous cystic neoplasms* – SCN), o przeważnie łagodnym charakterze, złośliwe przypadki są sporadyczne. Ważna jest diagnostyka różnicowa między nowotworami gruczolu dokrewnego a SCN, w której istotną rolę odrywa badanie MRI.

Odnotowano także występowanie nowotworów przysadki mózgowej. Tudorancea i wsp. [43] opisują przypadek 15-letniego chłopca z *macroadenoma*

hypophys, produkującą GH i PRL. W ich powstawaniu dużą rolę odgrywa angiogeneza. Pacjent został poddany dwukrotnej resekcji i radioterapii. Gruczolaki przysadki są rzadkimi guzami łagodnymi (szczególnie w zespole VHL) występującymi u dzieci, częściej jednak pojawiają się u płci męskiej.

Zespół Klippel-Trénaunay-Weber

Zespół ten jest schorzeniem wrodzonym, charakteryzującym się triadą zmian, do których zalicza się: znamiona naczyniowe, żyłaki oraz przerosty kości i tkanek miękkich. Początkowo objawia się skazą naczyniową skóry lub żyłakami. Rozpoznanie choroby może jednak nastęrczać wiele trudności [44,45].

Warto pamiętać, że w przebiegu zespołu Klippel-Trénaunay-Webera mogą się pojawić gruczolaki przytarczyc [46], zbudowane z komórek zawierających obfitą, piankową cytoplazmę, posiadających cechy komórek anaplastycznych. W piśmiennictwie można znaleźć opisy współwystępowania nadczynności przytarczyc z zespołem Klippel-Trénaunay-Webera [47], np. Flieder i wsp. przedstawili przypadek 18-letniej kobiety z zespołem Klippel-Trénaunay-Webera i współistniejącą pierwotną nadczynnością przytarczyc wywołaną gruczolakiem przytarczyc [32]. Pierwszymi objawami zauważonymi u tej chorej były kamica nerkowa, hiperkalcemia i podwyższone stężenie parathormonu we krwi.

PODSUMOWANIE

Niniejsza praca jedynie sygnalizuje problem współwystępowania guzów narządów wydzielania wewnętrznego u chorych z neurodermatozami. Mimo iż są to choroby rzadko występujące, a więc rzadko rozpoznawane, warto o nich pamiętać, znać ich typowe, na ogół bardzo różnorodne i zmieniające się w czasie objawy kliniczne, aby móc zachować w pełni czujność diagnostyczną także w kierunku zaburzeń hormonalnych.

PIŚMIENNICTWO

- Jóźwiak S. Fakomatozy. W: Neurologia dziecięca w praktyce. Red. S. Jóźwiak, R. Michałowicz. BiFolium, Lublin 2001: 251–271.
- Sucharzewska-Tomczak M., Grzegorzewska A. Zmiany nerwowo-skinne (fakomatozy) a choroby nerek. Nowiny Lek. 1999; 68: 961–965.
- Haslam R.H. Neurocutaneous syndromes. W: Nelson Text Book of Pediatrics. Red. R. Kliegman, R. Behrman, H. Jenson, B. Stanton. 18 th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2007: 2483–2488.
- Henske E.P. Metastasis of benign tumor cells in tuberous sclerosis complex. Genes Chromosomes Cancer 2003; 38, 4: 376–381.
- Shepherd C.W., Gomez M.R., Lie J.T. i wsp. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. Mayo Clin. Proc. 1992; 66: 792–796.
- Franz D.N. Non-neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex. J. Child. Neurol. 2004; 19: 690–698.
- Jafri M., Maher E.R. The genetics of pheochromocytoma: using clinical features to guide genetic testing. Eur. J. Endocrinol. 2012; 166: 151–158.
- Hari Kumar K.V., Shaikh A., Sandhu A.S., Prusty P. Neurofibromatosis 1 with pheochromocytoma. Indian J. Endocrinol. Metab. 2011; 15: 406–408.
- Sakorafas G.H., Giannopoulos G.A., Parasi A. i wsp. Large somatostatin-producing endocrine carcinoma of the ampulla of Vater in association with GIST in a patient with von Recklinghausen's disease. Case report and review of the literature. JOP 2008; 9: 633–639.

10. Walther M.M., Herring J., Enquist E., Keiser H.R., Linehan W.M. Von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J. Urol.* 1999; 162: 1582–1586.
11. Cappelli C., Agosti B., Braga M. i wsp. Von Recklinghausen's neurofibromatosis associated with duodenal somatostatinoma. A case report and review of the literature. *Minerva Endocrinol.* 2004; 29: 19–24.
12. Teramoto S., Ota T., Maniwa A. i wsp. Two von Recklinghausen's disease cases with pheochromocytomas and gastrointestinal stromal tumors (GIST) in combination. *Int. J. Urol.* 2007; 14: 73–74.
13. Kamiya T., Yasui T., Suzuki O. i wsp. Von Recklinghausen's disease associated with pheochromocytoma- an autopsy case report and review of 24 cases in the Japanese literature. *Gan. No. Rinsho.* 1986; 32: 1872–1878.
14. Babińska A., Gnacińska A., Swiatkowska-Stodulska R., Sworzczak K. Myocardial infarction in a 30-year-old patient with pheochromocytoma and type I neurofibromatosis. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118: 517–523.
15. Quarles Van Ufford-Mannesse P., Castro Cabezas M., Vroom T.M., Van Gils A., Lips C.J., Niermeijer P. A patient with neurofibromatosis type I and watery diarrhoea syndrome due to a VIP-producing adrenalpheochromocytoma. *J. Intern. Med.* 1999; 246: 231–234.
16. Onozawa M., Fukuhara T., Minoguchi M. i wsp. Hypokalemic rhabdomyolysis due to WDHA syndrome caused by VIP-producing compositepheochromocytoma: a case in neurofibromatosis type 1. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2005; 35: 559–563.
17. Leung V.K., Lee S.W., Yuen N.W., Kung N.N., Loke T.K. Epigastric pain in a patient with neurofibromatosis type I. *Hong Kong Med. J.* 2005; 11: 213–215.
18. Pernet C., Kluger N., Du-Thanh A. i wsp. Somatostatin-producing endocrine tumour of the duodenum associated with type I neurofibromatosis. *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90: 320–321.
19. Behranwala K.A., Spalding D., Wotherspoon A., Fisher C., Thompson J.N. Small bowel gastrointestinal stromal tumours and ampullary cancer in Type I neurofibromatosis. *World J. Surg. Oncol.* 2004; 2: 1.
20. Lee W.S., Koh Y.S., Kim J.C. i wsp. Zollinger-Ellison syndrome associated with neurofibromatosis type I: a case report. *BMC Cancer* 2005; 5: 85.
21. Anagnostouli M., Pipingos G., Yapijakis C. i wsp. Thyroid gland neurofibroma in a NF1 patient. *Acta Neurol. Scand.* 2002; 106: 58–61.
22. Koksall Y., Sahin M., Koksall H., Esen H., Sen M. Neurofibroma adjacent to the thyroid gland and a thyroid papillary carcinoma in a patient with neurofibromatosis type I: report of a case. *Surg. Today* 2009; 39: 884–887.
23. Segni M., Massa R., Bonifacio V. i wsp. Thyroid C-cell hyperplasia in an adolescent with neurofibromatosis type I. *Horm. Res.* 2001; 56: 63–66.
24. Demirjian A.N., Grossman J.M., Chan J.L., Parangi S. Parathyroid carcinoma and neurofibromatosis. *Surgery* 2008; 144: 827–829.
25. Dworakowska D., Grossman A.B. Are neuroendocrine tumours a feature of tuberous sclerosis? A systematic review. *Endocr. Relat. Cancer* 2009; 16: 45–58.
26. Lodish M.B., Stratakis C.A. Endocrine tumours in neurofibromatosis type I, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 24: 439–449.
27. Arva N.C., Pappas J.G., Bhatla T. i wsp. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine carcinoma in tuberous sclerosis--case report and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012; 36: 149–153.
28. Ogawa T., Mitsukawa T., Ishikawa T. i wsp. Familial pheochromocytoma associated with von Recklinghausen's disease. *Intern. Med.* 1994; 33: 110–114.
29. Kim H., Kerr A., Morehouse H. The association between tuberous sclerosis and insulinoma. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1995; 16: 1543–1544.
30. Cavazza A., Roggeri A., Zini M., Rossi G., Zucchi L. Lymphangioleiomyomatosis associated with pulmonary metastasis from an occult papillary carcinoma of the thyroid: report of a case occurring in a patient without tuberous sclerosis. *Pathol. Res. Pract.* 2002; 198: 825–828.
31. Dicorato P., Calvanese A., Maiuolo A. i wsp. Medullary thyroid carcinoma and tuberous sclerosis. *Endocr. Pathol.* 2009; 20: 141–144.
32. Flieder D.B., Travis W.D. Clear cell "sugar" tumor of the lung: association with lymphangioleiomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in a patient with tuberous sclerosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1997; 10: 1242–1247.
33. Boaz R.J., Ramakant P., Ebenazer A. i wsp. Role of cortical sparing adrenalectomy and novel variant of mutation in patient with von Hippel-Lindau disease. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2011; 15: 402–405.
34. Opocher G., Conton P., Schiavi F., Macino B., Mantero F. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type I. *Fam. Cancer* 2005; 4: 13–16.
35. Zografos G.N., Vasiliadis G.K., Zagouri F. i wsp. Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type I: concepts and current trends. *World J. Surg. Oncol.* 2010; 8: 14.
36. Tamura K., Nishimori I., Ito T., Yamasaki I., Igarashi H., Shuin T. Diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumor in von Hippel-Lindau disease. *World J. Gastroenterol.* 2010 28; 16: 4515–4518.
37. Lewis R.B., Lattin G.E., Paal E. Pancreatic endocrine tumors: radiologic-clinicopathologic correlation. *Radiographics* 2010; 30: 1445–1464.
38. Iwamuro M., Kawamoto H., Shiraha H., Nose S., Yamamoto K. Pancreatic involvement in 11 cases of von hippel-lindau disease. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 589–591.
39. Arkadopoulos N., Karapanos K., Stafyla V. i wsp. Combination of right nephrectomy and total pancreaticoduodenectomy for Von Hippel-Lindau disease. *JOP.* 2010; 11: 270–272.
40. Weisbrod A.B., Liewehr D.J., Steinberg S.M. i wsp. Association of Type O Blood with Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Von Hippel-Lindau Syndrome. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19: 2054–2059.
41. Nakaji S., Hirata N., Kobayashi M. i wsp. Case of von Hippel-Lindau disease diagnosed by detection of multiple pancreatic endocrine tumors and renal tumor 13 years after bilateral adrenalectomy. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2010; 107: 1978–1987.
42. Kanno A., Satoh K., Hamada S. i wsp. Serous cystic neoplasms of the whole pancreas in a patient with von Hippel-Lindau disease. *Intern. Med.* 2011; 50: 1293–1298.
43. Tudorancea A., François P., Trouillas J. i wsp. Von Hippel-Lindau disease and aggressive GH-PRL pituitary adenoma in a young boy. *Ann. Endocrinol.* 2012; 73: 37–42.
44. Kramer K., Hasel C., Aschoff A.J. i wsp. Multiple gastrointestinal stromal tumors and bilateral pheochromocytoma in neurofibromatosis. *World. J. Gastroenterol.* 2007; 13: 3384–3387.
45. Whelan M., Watson M.S., Porter F.D. i wsp. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome associated with a 5:11 balanced translocation. *Am. J. Med. Genet.* 1995; 59: 492–494.
46. Furukawa T., Igata A., Toyokura Y. i wsp. Sturge-Weber and Klippel-Trenaunay syndrome with nevus of Ota and Ito. *Arch. Dermatol.* 1970; 102: 640–645.
47. Karbowniczek M., Astrinidis A., Balsara B.R. i wsp. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 976–982.