

# Tuberózna skleróza



## Ciele príspevku

Cieľom tohto príspevku je priblížiť problematiku tuberóznej sklerózy z multidisciplinárneho hľadiska s dôrazom na patofyziológiu a neurologické prejavy.

## Príspevok je určený pre lekárov špecializácii

Pediatrické odbory - Pediatrická neurológia - Iné

## Kľúčové slová:

tubery - epilepsia - autizmus - everolimus - vigabatrín

## Autor:

**MUDr. GONZALO ALONSO RAMOS RIVERA**

DFNsP, Limbová 1, 833 40, Bratislava

[gonzaloalonsoramos@gmail.com](mailto:gonzaloalonsoramos@gmail.com)

## Obsah:

Tuberózna skleróza

1. Úvod

2. Epidemiológia

3. Diagnostika

4. Patofyziológia

5. Orgánové postihnutie

5.1. Centrálny nervový systém (CNS)

5.2. Dermatologické a zubné manifestácie

5.3. Kardiologické manifestácie

5.4. Renálne manifestácie

5.5. Očné manifestácie

5.6. Plúcne manifestácie

5.7. Hepatálne manifestácie

6. Starostlivosť o pacientov

7. Liečba

Literatúra



## 1. Úvod

Tuberózna skleróza (TS) patrí medzi neurokutánne syndrómy (podľa staršej terminológie fakomatózy). Ide o multisystémové ochorenie s variabilnou manifestáciou, pri ktorom vznikajú ohraničené, benígne, neinvazívne lézie viacerých orgánov – hamartómy. Názov „tuberózna skleróza mozgových závitov“ sa používal pred viac ako sto rokmi a popisuje typické nálezy pri pitvách pacientov s epileptickými záchvatmi a mentálnou retardáciou, kde sa nachádzali gery s hypertrofickou sklerózou „zemiakovej“ konzistencie.

Rôzne štúdie dokazujú výskyt kožných lézií u viac ako 90% pacientov, cerebrálnej patológie takisto u asi 90% prípadov, renálnych abnormalít u 70-90% a retinálnych hamartómov u asi 50%. Náhodná distribúcia, počet, veľkosť a lokalizácia lézií pri TS spôsobuje veľkú variabilitu klinických manifestácií. Niektoré lézie ako napr. renálne angiomyolipómy sa objavujú až v určitom veku, kým iné, napr. srdcové rhabdomyómy sa vyskytujú už vo fetálnom období a prakticky vždy regredujú v detstve.



## 2. Epidemiológia

V populačných štúdiách vo Veľkej Británii sa zistila prevalencia tohto ochorenia na úrovni 1:12000 až po 1:14 000 detí mladších ako 10 rokov. Incidencia TS je asi 1:6000 živo narodených detí.

*Komentár: Na Slovensku, pri počte detí (0 - 18 rokov) okolo 1 100 000, by to znamenalo výskyt TS u asi 80 - 90 pacientov v tejto vekovej skupine. Na druhej strane, pri priemernom počte 60 000 živo narodených detí, išlo by o 10 nových prípadov za rok.*



## 3. Diagnostika

Na stanovenie diagnózy TS platia Gomezove veľké a malé kritériá (Tabuľka 1). Diagnóza je istá, keď pacient spĺňa dve veľké kritériá alebo jedno veľké a dve malé. Väčšina pacientov je diagnostikovaná v dojčeneckom alebo vo včasnom detskom veku, čo umožňuje skorú terapeutickú intervenciu jednotlivých príznakov.

Tabuľka 1: Gomezove kritériá na stanovenie diagnózy TS

<b>Veľké kritériá</b>
-----------------------

- Faciálne angiofibrómy alebo čelové plaky
  - Netraumatické unguálne alebo periunguálne fibrómy
  - Hypomelanotické makuly (tri a viac)
  - Šagrénová škvrna
  - Mnohopočetné hamartómy sietnice
  - Kortikálne tubery
  - Subependymálny nodulus
  - Subependymálny obrovskobunkový astrocytóm \*
  - Plúcna lymfangiomatóza, renálny angiomyolipóm alebo obe \*
- (\* = výskyt jedného alebo oboch sa počíta ako jedno veľké kritérium)

#### Malé kritériá

- Mnohopočetné zubné kazy v sklovine
- Hamartomatózne rektálne polypy
- Kostné cysty
- Radiálne migračné línie bielej hmoty
- Fibrómy ďasien
- Non-renálne hamartómy
- Achromatická škvrna sietnice
- Kožné lézie typu „confetti“
- Mnohopočetné renálne cysty



## 4. Patofyziológia

TS je autozomovo-dominantné ochorenie, pričom u jednej tretiny pacientov je pozorovaný familiárny výskyt a u dvoch tretín zase sporadický. Gény, ktorých mutácie zodpovedajú za vznik tohto ochorenia sa nazývajú TSC1 a TSC2. Tieto gény kodujú hamartín resp. tuberín. TSC1 sa nachádza v pozícii 9q34, kóduje transkript o veľkosti 8,6 kb, obsahuje 23 exónov a zahŕňa 55 kb DNA. TSC2 sa nachádza v pozícii 16p13.3, kóduje transkript o veľkosti 5,5kb, obsahuje 41 exónov a zahŕňa 40 kb DNA. Doposiaľ bolo hlásených 307 druhov mutácií génu TSC1 a 1061 mutácií génu TSC2.

Výskyt mutácií génu TSC1 pri familiárnom výskyte ochorenia je 15-30%. Podobný výskyt platí aj pre sporadické prípady, kde mutácie génu TSC1 sa vyskytujú u asi 10-20%. Neboli dokázané tzv. *hotspots* - t.j. predilekčné miesta mutácií v rámci daného génu. Veľké delécie alebo veľké preskupenia sú frekventnejšie pri mutáciách génu TSC2. U 2-3% pacientov veľké delécie génu TSC2 tiež postihujú príblyhý gén pre polycystickú chorobu obličiek typu 1 (PKD1), čo spôsobuje horšie renálne komplikácie TS. Tzv. *missense* mutácie sú takisto častejšie pri postihnutí génu TSC2.

### ... Patofyziológia

Podiel pacientov s dokázanou mutáciou génov TSC1 a TSC2 je asi 85-90%, dokonca aj pri použití nových genetických diagnostických techník. Stále zostáva teda asi 10-15% pacientov bez dokázanej mutácie spomínaných génov. Možné vysvetlenia tohto fenoménu sú viaceré - od použitia nedostatočne citlivých metód až po istý podiel mozaicizmu. Samozrejme, výskyt ďalších možných lokusov spôsobujúcich TS nie je vylúčený.

Po objavení génov TSC1 a TSC2 a nimi kódovaných proteínov (hamartínu a tuberínu) boli identifikované mnohé kaskády biochemických procesov, ktoré sa podieľajú pri vzniku TS. Jednou z nich je tzv. mTOR dráha (tzv. Cicavčí cieľ pre rapamycín - *Mammalian Target of Rapamycin, mTOR*). mTOR je proteínkináza, ktorá reguluje rast a diferenciáciu buniek. Tuberín a hamartín znižujú aktiváciu mTOR dráhy a pri poruchách ich funkcie dochádza k nadmernému rastu a proliferácii buniek. Z tohto dôvodu sa TSC1 a TSC2 zaraďujú medzi tumor supresorové gény.

Rozdielna manifestácia ochorenia v rôznych tkanivách je daná okrem iného aj ďalším dôležitým patofyziologickým faktorom - k vývoju tumorov je potrebná inaktivácia oboch alél TSC1 alebo TSC2, tzv. strata heterozygoty. Kým tento fenomén je častejší u renálnych angiomyolipómov, menej sa vyskytuje u oborovskobunkových astrocytómov a prakticky chýba u kortikálnych tuberov.

### ... Patofyziológia

Jedinci s rovnakým genotypom môžu mať rôzny fenotyp. Široká škála variácií klinických manifestácií dokonca v rámci jednej rodiny je dôkazom toho, že nie je prísna korelácia medzi mutáciou génov spôsobujúcich TS a jej klinickým prejavom. Vo všeobecnosti platí, že jedinci s mutáciou v géne TSC2 majú ťažší priebeh ochorenia ako tí s mutáciou génu TSC1 - majú častejší výskyt epilepsie, ktorá má aj ťažší priebeh, častejšie trpia mentálnou retardáciou a majú aj početnejšie kortikálne tubery, renálne angiomyolipómy, retinálne hamartómy a faciálne angiofibrómy. Niektoré *missense* mutácie génu TSC2 môžu spôsobiť ľahší klinický fenotyp. Sporadickí pacienti bez evidentnej mutácie v oboch spomínaných génoch majú väčšinou miernejšie manifestácie ako tí s mutáciou TSC2 a niekedy aj ako tí s mutáciou TSC1.

Všetky tieto fakty poukazujú na jednu dôležitú vec - široká škála postihnutých orgánov pri TS je jasným dôkazom dôležitej úlohy génov TSC1 a TSC2 v regulácii proliferácie a diferenciácie buniek. Tabuľka 2 zahŕňa charakteristiky génov TSC1 a TSC2.

Tabuľka 2: Charakteristiky génov TSC1 a TSC2

	TSC1	TSC2
Chromozomová lokalizácia	9q34	16p13.3
Veľkosť	55 kb	40 kb
Počet exónov	23	41
Veľkosť transkriptu	8,6 kb	5,5 kb
Výskyt mutácií	10 - 15 % sporadických prípadov	75 - 80 % sporadických prípadov
Prevažujúce mutácie	Malé <i>stop</i> mutácie (väčšinou <i>nonsense</i> a malé delécie)	Veľké delécie alebo preskúpenia zahŕňajúce aj PKD1, malé <i>stop</i> mutácie (väčšinou <i>nonsense</i> a malé delécie)
Fenotyp	Menej závažný	Závažnejší
Strata heterozygoty v postihnutých orgánoch	Zriedkavo	Často
Proteín	Hamartín	Tuberín
Veľkosť proteínu	1164 aminokyselín, 130 kDa	1807 aminokyselín, 180 kDa



## 5. Orgánové postihnutie

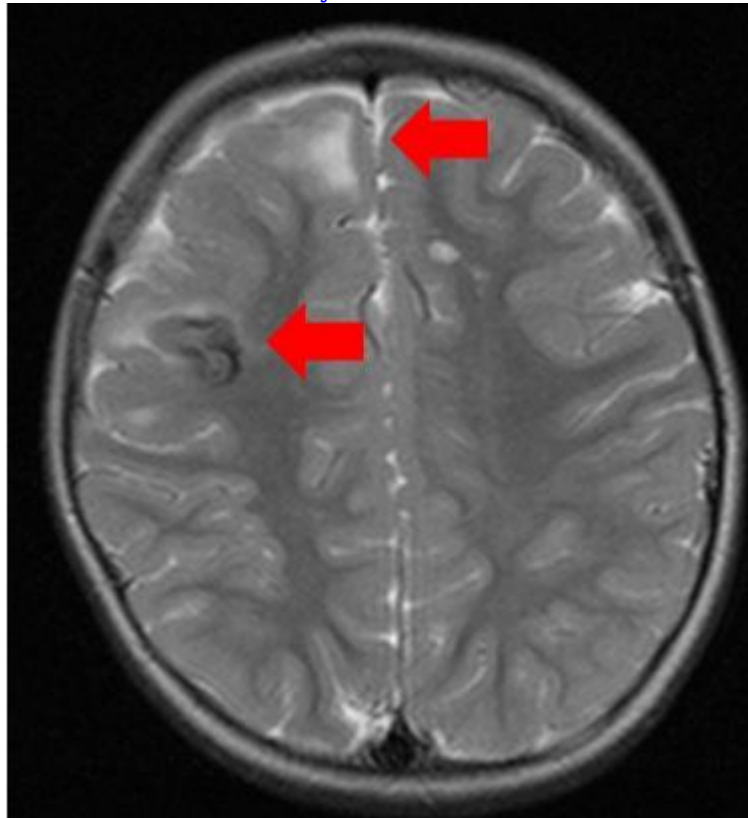
### 5.1. Centrálny nervový systém (CNS)

Okolo 80-90% detí a adolescentov s tuberóznou sklerózou majú komplikácie zo strany CNS vrátane epilepsie, kognitívnych dysfunkcií, porúch správania a autizmu.

Vývoj štrukturálnych a funkčných zobrazovacích vyšetrení umožňuje lepšiu charakteristiku anatomických lézií CNS pri TS, medzi ktoré patria kortikálne tubery, subependymálne noduly, subependymálne obrovskobunkové tumory a abnormality bielej hmoty.

**Kortikálne tubery** (Obrázok 1) majú rôznu veľkosť, bývajú mnohopočetné a môžu byť detegované na prenatálnom MRI okolo 26. týždňa gravidity. Vyznačujú sa proliferáciou gliálnych a neurónových buniek ako aj stratou normálnej 6-vrstvovej štruktúry kortexu. V nich dominujú veľké dysplastické neuróny, obrovské neuróny a astrocyty bizarného tvaru. Dysplastické neuróny majú prerušovanú radiálnu orientáciu, abnormálnu dendritickú arborizáciu a tiež sa charakterizujú deficitom GABA-transportéru a nízkou GABA-ergnou inhibíciou.

[Obr. 1 Kortikálne tubery](#)

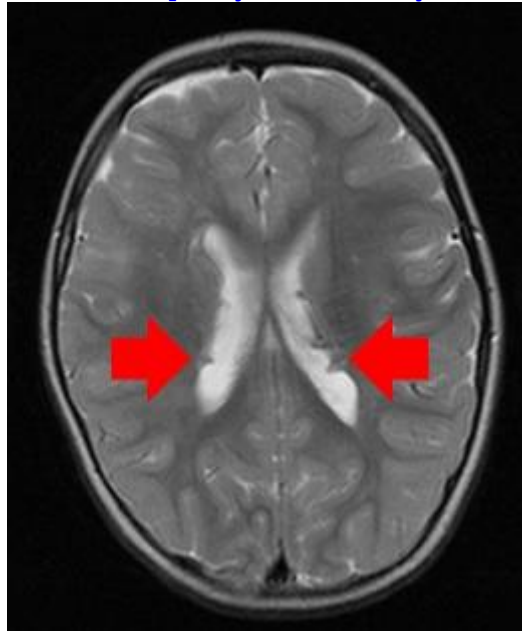


Zdroj: *Rádiologické oddelenie DFNSP v Bratislave*

... Centrálny nervový systém (CNS)

**Subependymálne noduly** (Obrázok 2) sú hamartómy, ktoré sa typicky nachádzajú v stenách bočných komôr a niekedy vyčnievajú do ventrikulárnej dutiny. Subependymálne noduly sa objavujú počas fetálneho vývoja. Sú prítomné u väčšiny pacientov s TS a bývajú asymptomatické.

[Obr. 2 Subependymálne noduly](#)



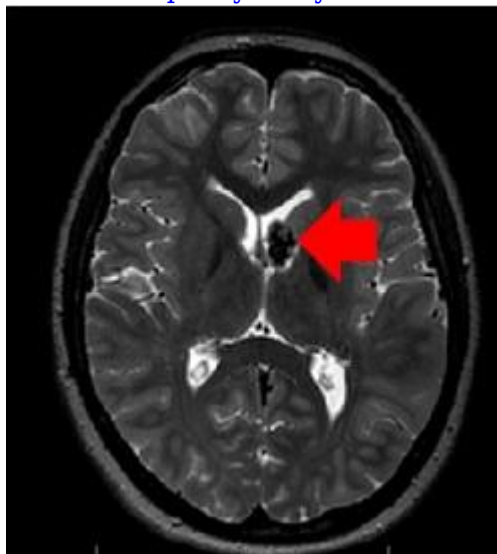
Zdroj: *Rádiologické oddelenie DFNSP v Bratislave*

... Centrálny nervový systém (CNS)

Noduly väčšie ako 5 mm, ktoré sa nachádzajú blízko foramen Monroi, nie sú kalcifikované a neenhancujú po podaní gadolína na MRI majú veľké riziko vývoja do tzv. **subependymálneho obrovskobunkového astrocytómu (SubEpendymal Gigantic-cell Astrocytome - SEGA)**, hlavne pri familiárnom výskyte TS. Transformácia subependymálneho nodulu na SEGA je postupný proces, ktorý vykazuje maximum v prvých 2 dekádach života. SEGA sú pomaly rastúce tumory kombinovaného glioneuronálneho pôvodu a sú najčastejšími tumormi u pacientov s TS (výskyt asi 10 %). Rast týchto lézií vo foramen Monroi môže blokať cirkuláciu mozgovomiechového moku, čo následne môže spôsobiť dilatáciu bočnej komory a zvýšený intrakraniálny tlak. Výskyt SEGA už pri narodení je extrémne zriedkavý, i keď boli identifikované už v 19. týždni gravidity.



[Obr. 3 Subependymálny obrovskobunkový astrocytóm](#)



Zdroj: Rádiologické oddelenie DFNSP v Bratislave

... Centrálny nervový systém (CNS)

**Epilepsia** asociovaná s TS začína zvyčajne v prvom roku života. Najčastejšie sa vyskytujú fokálne záchvaty a infantilné spazmy, niekedy aj súčasne. Nález fokálnej alebo multifokálnej epileptiformnej aktivity na EEG môže byť prítomný ešte pred rozvojom epileptických záchvatov. Tieto EEG nálezy majú tendenciu ku generalizácii počas REM spánku.

*Komentár: Z vyššie spomínaných anatomických lézií mozgu pri TS sú kortikálne tubery a tzv. perituberálne mozgové tkanivo zodpovedné za vznik epilepsie. Na druhej strane je známe, že nie všetky tubery u jedného pacienta sú epileptogénne. Jasným dôkazom sú práce Gallaghery a spol.<sup>1</sup> alebo Majora a spol.<sup>2</sup>, ktorí pomocou elektroencefalografie (EEG), resp. elektrokortikografie (ECoG) dokázali výskyt epileptiformnej aktivity len v určitých tuberoch a ich okolitom mozgovom tkanive.*

<sup>1</sup> GALLAGHER, A., CHU-SHORE, C., MONTENEGRO, M., MAJOR, P., et al.: Associations between electroencephalographic and magnetic resonance imaging findings in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res.* [2009] vol. 87. no. 2. [Citované: 2013-6-29] pp. 197-202  
[http://www.epires-journal.com/article/S0920-1211\(09\)00245-9/abstract](http://www.epires-journal.com/article/S0920-1211(09)00245-9/abstract)

<sup>2</sup> MAJOR, P., RAKOWSKI, S., SIMON, M., CHENG, M., et al.: Are cortical tubers epileptogenic? Evidence from electrocorticography. *Epilepsia* [2009] vol. 50. no. 1. [Citované: 2013-6-29] pp. 147-154  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2008.01814.x/abstract;jsessionid=59A6515B751C2DBBEC8775DA9770CE32.d01t03>

Epileptogenéza tuberov je daná jednak zníženou neurónovou inhibíciou v dôsledku zmeny GABA receptorov v obrovských a dysplastických neurónoch, ako aj zvýšenou excitáciou spôsobenou zmenou glutámatových receptorov. Ďalším dôležitým faktorom je deficit GABA-ergných interneurónov, čo by mohlo vysvetľovať skorý začiatok a závažnosť záchvatov pri TS. V zvieracích modeloch sa zistila porucha vychytávania draslíka astrocytmi, čo zvyšuje neuronovú hyperexcitabilitu a podieľa sa na epileptogenéze. Dôležitá úloha GABA inhibičného systému je dokázaná štúdiami o účinnosti vigabatrínu, inhibítora GABA transaminázy, ktorý dokáže zastaviť spazmy až v 95% prípadov pacientov s tuberóznou sklerózou. Zdá sa, že vigabatrín zabraňuje šíreniu paroxyzmálnej aktivity mimo kortikálnej dysplázie. Klinická odpoveď často sa ukazuje už po jednej alebo dvoch dávkach. U dojčiat dávky okolo 50 mg/kg/deň majú včasný účinok, najmä v prípade, keď sa s liečbou začína krátko po rozvoji epileptických záchvatov. Zvládnutie epileptických záchvatov je veľmi dôležité a napomáha predísť rozvoju epileptickej encefalopatie.

### ... Centrálny nervový systém (CNS)

Najčastejším nežiaducim účinkom pri liečbe vigabatrínom je riziko výpadku zorného poľa. Toto riziko rastie s trvaním liečby a vyššími dávkami. Podávanie nízkych dávok vigabatrínu v krátkych cykloch minimalizuje riziko oftalmologickej toxicity.

*Komenár: Veľmi zaujímavou (a zároveň podľa mnohých odborníkov kontroverznou) je práca Jozwiaka a spol.<sup>3</sup>, ktorá porovnáva efekt podávania vigabatrínu ešte pred samotným rozvojom epileptických záchvatov s jeho efektom pri podaní po vzniku epilepsie. Skupina s „preventívnym“ podávaním vigabatrínu vykazovala vyšší podiel pacientov bez záchvatov a nižšiu incidenciu farmakorezistentných záchvatov v porovnaní s druhou skupinou.*

*Napriek pokrokom vo farmakologickej liečbe epilepsie zostáva veľká skupina pacientov s TS, ktorí sú farmakorezistentní. U týchto pacientov treba zvažovať chirurgické riešenie epilepsie, ktorá má za cieľ odstránenie epileptogénnej zóny. Dôležitou súčasťou diagnostického procesu v tomto prípade je rozpoznanie epileptogénneho tuberu. K tomuto účelu prebiehajú rôzne štúdie - napr. použitie fMRI, kde pomocou tzv. BOLD efektu sa dokáže zobrazíť zvýšená perfúzia v epileptogénnych tuberoch alebo použitie alfa-[11C] metyl-L-tryptofan PET vyšetrenia, kde sa zobrazí zvýšené zachytávanie serotonínu v epileptogénnych tuberoch.*

<sup>3</sup> JÓŹWIAK, S., KOTULSKA, K., DOMAŃSKA-PAKIEŁA, D., LOJSZCZYK, B., et al.: Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol.* [2011] vol. 15. no 5. [Citované: 2013-6-29] pp. 424-431 [http://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(11\)00045-6/abstract](http://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(11)00045-6/abstract)

... Centrálny nervový systém (CNS)

TS sa tiež vyznačuje nápadnou variabilitou **neurokognitívnych porúch a psychopatologických znakov**. V tej istej rodine niektorí jedinci môžu mať ťažký autizmus a závažné poruchy správania, kým iní vedú normálny život. Okolo 30% jedincov s tuberóznou sklerózou sú ťažko postihnutí a časom sa nezlepšujú alebo keď áno, tak len minimálne. Viac ako 50% jedincov s tuberóznou sklerózou majú priemernú inteligenciu ( $IQ > 70$ ), ale môžu byť náchylní k poruchám pamäti, pozornosti alebo praxie. Najdôležitejšie faktory asociované so závažnou kognitívnu poruchou je anamnéza refraktérnych záchvatov, mutácia génu TSC2 a prítomnosť kortikálnych tuberov v určitých lokalizáciách. Údaje zo štúdií monozygotických dvojčiat svedčia, že aj non-genetické faktory tiež môžu spôsobiť rozdiely v neurologickom a psychiatrickom fenotype. Rozvoj záchvatov v skorých štádiách vývoja mozgu môže byť asociovaný s autistickým regresom. Frekvencia autizmu u detí s TS môže byť vyššia dokonca ako frekvencia kardiálnych alebo renálnych abnormalít. Často su prítomné poruchy spánku asociované so záchvatmi, ako sú napríklad poruchy zaspávania a sonambulizmus.

## 5.2. Dermatologické a zubné manifestácie

**Hypomelanotické makuly** (Obrázok 4) sú najčastejšou dermatologickou manifestáciou, pričom sa nachádzajú v 90-98% pacientov s TS. Sú najlepšie viditeľné pod UV svetlom (Woodova lampa) a vyskytujú sa hlavne na trupe a na bokoch. Hypomelanotické makuly môžu byť jediným kožným príznakom v dojčeneckom veku, preto, ak dieťa má fokálne záchvaty alebo infantilné spazmy, musí byť TS zvažovaná a treba aktívne pátrať po tomto druhu kožných lézií.

[Obr. 4 Hypomelanotická makula](#)



Zdroj: archív autora

... Dermatologické a zubné manifestácie

**Bilaterálne faciálne angiofibrómy** (Obrázok 5) sú hamartomatózne noduly vaskulárneho a spojivového tkaniva s motýľovým vzorom lokalizácie na lícach a na labiálnych a nazálnych ryhách. Ich výskyt je asi 80% u detí s TS starších ako 5 rokov. Objavujú sa okolo 3-4. roku života, pričom časom menia svoj charakter a sú drsnejšej konzistencie. Zriedkavo sú tieto lézie unilaterálne.

[Obr. 5](#) [Faciálne angiofibrómy](#)



Zdroj: *archív autora*

... Dermatologické a zubné manifestácie

Ďalším častým dermatologickým nálezom pri tuberóznej skleróze sú tzv. **šagrénové škvrny**. Ide o névy zo spojivového tkaniva, všeobecne lokalizované v lumbosakrálnej oblasti, i keď môžu byť roztrúsené cez trup alebo stehná. Majú nepravidelné okraje, drsný povrch a pigmentovanú kožu nad léziou. Frekvencia týchto nálezov rastie s vekom, pričom celkový výskyt u pacientov s TS starších ako 5 rokov je asi 54%. Tieto lézie bývajú evidentné okolo 10. roku života.

**Čelový fibrózny plak** je žlto-hnedá alebo mäsitá škvrna zväčšenej kože rôznej veľkosti a tvaru, s priemerom niekoľkých milimetrov až centimetrov. Tieto lézie sa vyskytujú v asi 36% pacientov s TS. Histologicky sú klasifikované ako angiofibrómy, napriek tomu, že vaskulárna komponenta nie je výrazná. Niekedy sa tieto lézie vyskytujú ako prvé v novorodeneckom veku.

**Unguálne fibrómy**, tzv. Koenenove tumory, sú hamartómy spojivového tkaniva nachádzajúce sa blízko alebo pod nechťovým lôžkom. Vyskytujú sa častejšie na prstoch nôh ako na rukách, objavujú sa okolo 15-29. roku a sú častejšie u žien ako u mužov.

**Zubné abnormality (gingiválne fibrómy)** sa vyskytujú v 90% prípadov TS, na rozdiel od 9%-ného výskytu v bežnej populácii.

### 5.3. Kardiologické manifestácie

**Srdcové rhabdomyómy** sú hlavnou charakteristikou TS vo fetálnom a novorodeneckom období. 96% detí so srdcovými rhabdomyómami majú nakoniec stanovenú diagnózu TS. I keď väčšinou sú mnohopočetné, tieto tumory sú zriedkavo symptomatické. Niekedy sa môžu manifestovať prenatálne arytmiou, non-imúnnym hydroplom alebo smrťou. Tieto tumory sú 3-25 mm veľké v priemere a sú väčšinou lokalizované v komorách a v stenách, menej v septe. U malého percenta pacientov sa môže objaviť supraventrikulárna tachykardia asociovaná so septálnymi léziami. Veľké lézie môžu obturovať výtokovú časť srdca alebo spôsobiť kardioembolické komplikácie. Srdcové rhabdomyómy väčšinou kompletne regredujú v detstve.

## 5.4. Renálne manifestácie

Renálne komplikácie sú najčastejšou príčinou smrti pri TS. Mnohopočetné, bilaterálne **angiomyolipómy obličiek** sa vyskytujú v asi 70-90% dospelých pacientov a sú častejšie u žien. Ich frekvencia je nižšia u detí ako u dospelých. Tieto tumory pochádzajú z abnormálnych ciev, hladkého svalstva a tukového tkaniva. Majú tendenciu k pomalému rastu, avšak niekedy USG môže ukázať dramatický rast veľkosti tumorov (3-4 cm každé 2 roky) u adolescentov. Spontánne krvácanie je najčastejšou komplikáciou pri tumoroch väčších ako 4 cm. Chirurgické riešenie môže pomôcť k zachovaniu renálnych funkcií. Ďalšou terapeutickou metódou je embolizácia, ktorá sa doporučuje u pacientov s centrálnou lokalizáciou tumorov. Inhibítory angiogenézy môžu mať preventívnu úlohu a môžu aj zlepšiť prognózu pacientov s TS.

U pacientov s TS sa vyskytujú okrem angiomyolipómov aj renálne cysty a renálne karcinómy. **Renálne cysty** sú väčšinou asymptomatické, okrem prípadov, kedy sú súvisiace mutácie génov v TSC2 a PKD1 - u týchto pacientov cysty môžu byť veľké a mnohopočetné a časom môžu spôsobiť renálne zlyhanie. **Renálne karcinómy** sa vyskytujú v 2-3% pacientov s TS. Tento druh karcinómu je obvykle diagnostikovaný v detstve, ale príznaky sa môžu objaviť podstatne neskôr.

## 5.5. Očné manifestácie

**Retinálne hamartómy** sa vyskytujú v 40-50% prípadov. Môžu byť zistené v akomkoľvek veku, dokonca aj v novorodeneckom období. Existujú rôzne morfológické typy týchto hamartómov. Najčastejšie sa vyskytujú jemné, ploché, hladké, polopriehľadné, cirkulárne alebo oválne lézie lososovej farby, ktoré sa nachádzajú v povrchovej časti sietnice, obvykle blízko jej posteriórneho pólu. Druhým najčastejším typom retinálnych hamartómov sú ľahko rozpoznateľné, nepriesvitné, biele, vyvýšené, multinodulárne, kalcifikované lézie podobné moruši. Tretím najčastejším typom sú lézie s charakteristikami prvých dvoch typov s kalcifikovanou nodulárnou centrálnou časťou a polopriesvitným a hladkým okrajom lososovej farby. Možná je aj progresia z prvej do druhej formy. Lézie „morušového“ typu sa nachádzajú u asi polovice pacientov s TS a sú často bilaterálne. Sú zložené z gliálnych a astrocytových vlákien a sú evidentné okolo 2. roku života, I keď tieto lézie postihujú makulu alebo optický nerv bývajú asymptomatické.

Niekedy možno pozorovať **achromatickú škvrnu na sietnici**, ktorá je podobná hypopigmentovaným makulám na koži.

## 5.6. Plúcne manifestácie

**Plúcna lymfangiomyomatóza** je charakterizovaná proliferáciou alveolárneho hladkého svalstva a cystickou deštrukciou pľúcneho parenchýmu. Postihuje 1-3% pacientov s TS, je obvykle generalizovaná, progresívna, veľmi ťažko liečiteľná a so zlou prognózou. Prvá manifestáciá je dyspnoe, kašeľ a bolesť na hrudníku alebo dokonca kolaps pľúc. Môže sa vyskytovať v izolovanej (sporadickej) forme alebo ako asociovaná s TS, kedy býva spojená s mutáciou TSC2. Prednostne postihuje ženy v premenopauzálnom veku a býva extrémne zriedkavá u mužov. Začiatok v detskom veku je skôr zriedkavosťou. Zdá sa, že dôvodom predilekčného postihnutia žien je regulácia mTOR dráhy estrogénmi.

## 5.7. Hepatálne manifestácie

**Pečeňové mnohopočetné angiomyolipómy** boli dokázané u pacientov s TS skôr zriedkavo, možno preto, lebo sú obvykle asymptomatické. Sú častejšie u dospelých (23-45%) ako u detí a takisto postihujú skôr ženy. Rastú pomalšie ako renálne angiomyolipómy a nebývajú rizikové.



## 6. Starostlivosť o pacientov

Diagnostický proces diagnózy tuberóznej sklerózy je zameraný na odhalenie možných klinických manifestácií ochorenia podľa orgánového postihnutia. Z tohto dôvodu by mali byť zrealizované:

- **Neurozobrazovacie vyšetrenia** – metódou voľby je MRI mozgu. Ako bolo vyššie spomenuté, nálezy v CNS reprezentujú tubery, subependymálne noduly, subependymálne obrovskobunkové astrocytomy a radiálne migračné línie.

*Komentár: Gallagher a spol.<sup>4</sup> rozlišujú na základe MRI obrazu 3 typy tuberov – typ A je izointenzívny v T1 a ľahko hyperintenzívny v T2 a FLAIR, typ B hypointenzívny v T1 a homogénne hyperintenzívny v T2 a FLAIR, typ C je hypointenzívny v T1, hyperintenzívny v T2 a heterogénny vo FLAIR, s hypointenzívnou centrálnou časťou a hyperintenzívnym lemom. Prevalencia A typu tuberov je spojená s relatívne ľahším priebehom ochorenia. Pacienti s prevalenciou C typu naopak majú častejšie autizmus, infantilné spazmy a vyššiu frekvenciu epileptických záchvatov.*

<sup>4</sup> GALLAGHER, A., GRANT, E., NEEL, M., JARRET, D., LYCZKOWSKI, D., THIELE, E.: MRI findings reveal three different types of tubers in patients with tuberous sclerosis complex. *J Neurol.* [2010] vol. 257. no. 8. [Citované: 2013-6-29] pp. 1373-1381  
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-010-5535-2>

... Starostlivosť o pacientov

- **EEG vyšetrenie** - má veľký význam v súvislosti s vysokým výskytom epilepsie pri TS.
- **Kardiologické vyšetrenie** - vrátane ECHOkg a EKG.
- **USG obličiek.**
- **Očné vyšetrenie** - predovšetkým vyšetrenie očného pozadia.
- **Dermatologické vyšetrenie** - niekedy potrebné vyšetrenie Woodovou lampou.
- **Psychologické vyšetrenie** - deti s TS so zdanlivo normálnym PMV môžu mať aj oneskorenie v PMV, časté su pridružené kognitívne poruchy a autizmus.
- **Genetické vyšetrenie** - v prvom rade na potvrdenie diagnózy s určením postihnutého génu (TSC1 vs. TSC2) ako aj na poradenstvo pri plánovanom rodičovstve (mutácie *de novo* vs. familiárny výskyt).

... Starostlivosť o pacientov

Následné sledovanie pacientov po definitívnom stanovení diagnózy by malo byť zasa zamerané na lézie, ktoré sú hlavnými príčinami skrátenia očakávanej dĺžky života u pacientov s TS, t.j. na renálne angiomyolipómy, subependymálne obrovskobunkové tumory, pľúcne a kardiálne komplikácie:

- **MRI mozgu** by malo byť zrealizované pred 2. rokom života a opakované pravidelne, každé 1 - 3 roky do veku 21 rokov, hlavne u pacientov s rizikom vývoja SEGA.



- **USG vyšetrenie obličiek** by malo byť kontrolované takisto každé 1 - 3 roky, pričom treba zväžiť podľa stavu realizáciu CT/MRI obličiek.
- **CT hrudníka** je indikované u žien s TS v dospelosti s kontrolami podľa stavu. Muži s podozrením na pľúcnu lymfangiomyomatózu musia byť podrobne vyšetrení.
- **Ostatné vyšetrenia** sa odporúčajú kontrolovať podľa stavu pacienta.



## 7. Liečba

V súčasnosti je liečba TS symptomatická (viď jednotlivé orgánové postihnutia). Objavenie regulácie mTOR dráhy pri TS-asociovaných tumoroch predstavuje novú možnosť v rámci terapeutických stratégií. Je dokázané, že everolimus ovplyvňuje zmenenú mTOR dráhu v bunkách, kde chýba TSC1 alebo TSC2. Mnohé štúdie poukazujú na jeho efektívnosť pri liečbe manifestácií TS - pri jeho podávaní dochádza k redukcii objemu SEGA, renálnych angiomyolipómov a sporadickej lymfangiomyomatózy,. Sľubné je aj jeho použitie pri kožných léziách.



## Literatúra

### Hlavný literárny zdroj:

CURATOLO, P., BOMBARDIERI, R., JOZWIAK, S.: Tuberous sclerosis. Lancet. [2008] vol. 372. no.9639. [Citované: 2013-6-29] pp. 657-668  
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)61279-9/fulltext#cor1](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)61279-9/fulltext#cor1)

### Ďalšie literárne zdroje:

GALLAGHER, A., GRANT, E., NEEL, M., JARRET, D., LYCZKOWSKI, D., THIELE, E.: MRI findings reveal three different types of tubers in patients with tuberous sclerosis complex. J Neurol. [2010] vol. 257. no. 8. [Citované: 2013-6-29] pp. 1373-1381  
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-010-5535-2>.

GALLAGHER, A., CHU-SHORE, C., MONTENEGRO, M., MAJOR, P., et al.: Associations between electroencephalographic and magnetic resonance imaging findings in tuberous sclerosis complex. Epilepsy Res. [2009] vol. 87. no. 2. [Citované: 2013-6-29] pp. 197-202  
[http://www.epires-journal.com/article/S0920-1211\(09\)00245-9/abstract](http://www.epires-journal.com/article/S0920-1211(09)00245-9/abstract).

JÓZWIAK, S., KOTULSKA, K., DOMAŃSKA-PAKIEŁA, D., LOJSZCZYK, B., et al.: Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. Eur J Paediatr Neurol. [2011] vol. 15. no 5. [Citované:

2013-6-29] pp. 424-431 [http://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(11\)00045-6/abstract](http://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(11)00045-6/abstract).

MAJOR, P., RAKOWSKI, S., SIMON, M., CHENG, M., et al.: Are cortical tubers epileptogenic? Evidence from electrocorticography. *Epilepsia* [2009] vol. 50. no. 1. [Citované: 2013-6-29] pp. 147-154

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2008.01814.x/abstract;jsessionid=59A6515B751C2DBBEC8775DA9770CE32.d01t03>.