

Taberozna skleroza

Anamarija Meglič

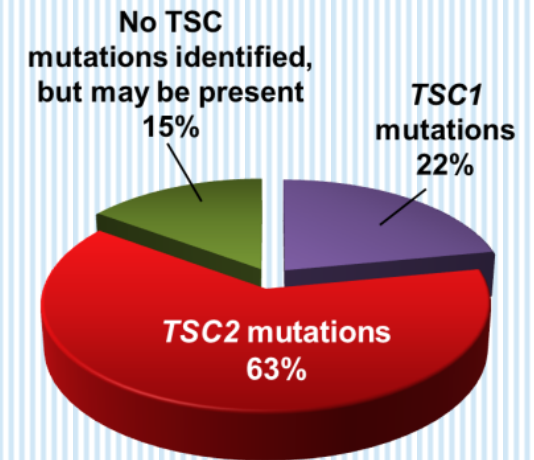
Klinični oddelek za nefrologijo
Pediatrična klinika, UKC Ljubljana



Strokovni sestanek
Kranjska gora, 22. in 23. november 2013

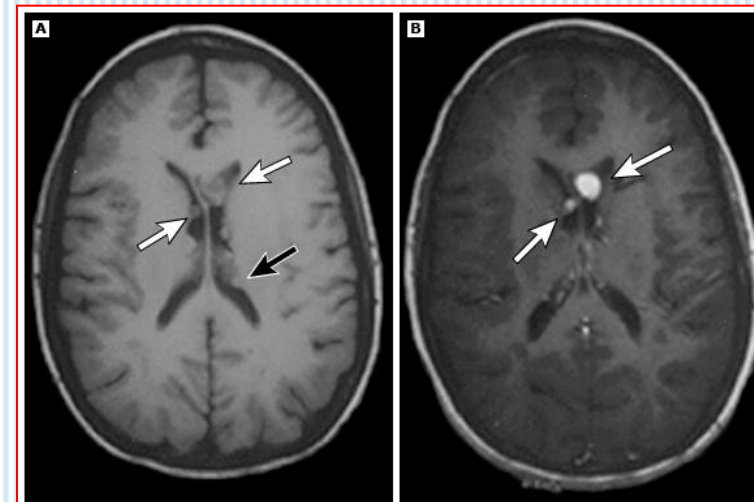
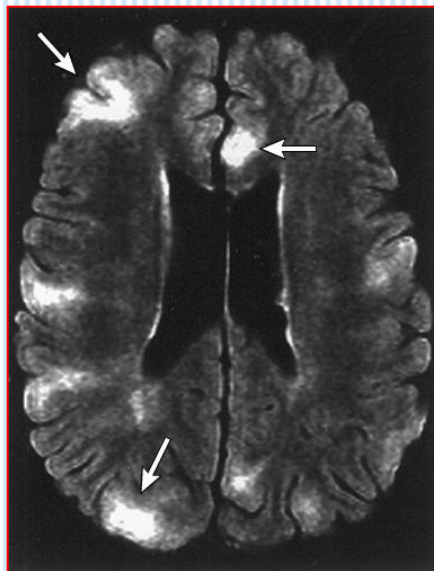
TSC tuberous sclerosis complex
AML angiomiolipoma

- Je dedno avtosomno dominantno nevrokutano obolenje
- Mutacija:
 - *TSC1* gena (na kromosomu 9q34); hamartin
 - *TSC2* gena (na kromosomu 16p13.3); tuberin
- → mTOR neoptimalna regulacija, aktivacija - migracija, proliferacija in diferenciacija celic
- Benigni hamartomi v različnih organih
- Klinična slika zelo različna : od le genetske diagnoze do hude prizadetosti
- Prevalenca: 1:6,000 novorojenčkov, prizadeto 1.5 milijonov ljudi po svetu
- Prizadetost možgan: glavni razlog za mortaliteto in morbiditeto pri otrocih s TS (AML glavni razlog za mortaliteto pri odraslih s TS)



Benigni hamartomi v možganih:

- kortikalni tuberi
- subependimalni noduli (SEN)
- subependimalni gigantocelični astroцитom (SEGA)



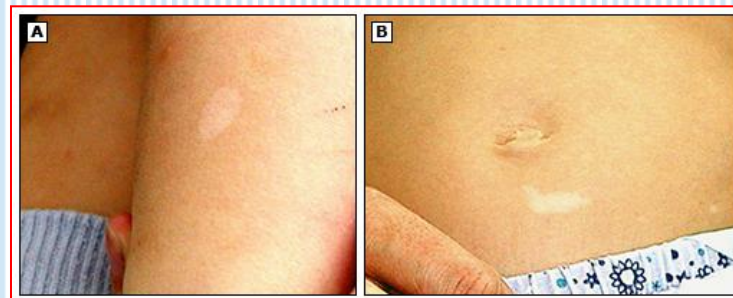
Klinična slika:

- epilepsija: krči
- razvojni zaostanek
- vedenjske motnje, avtizem



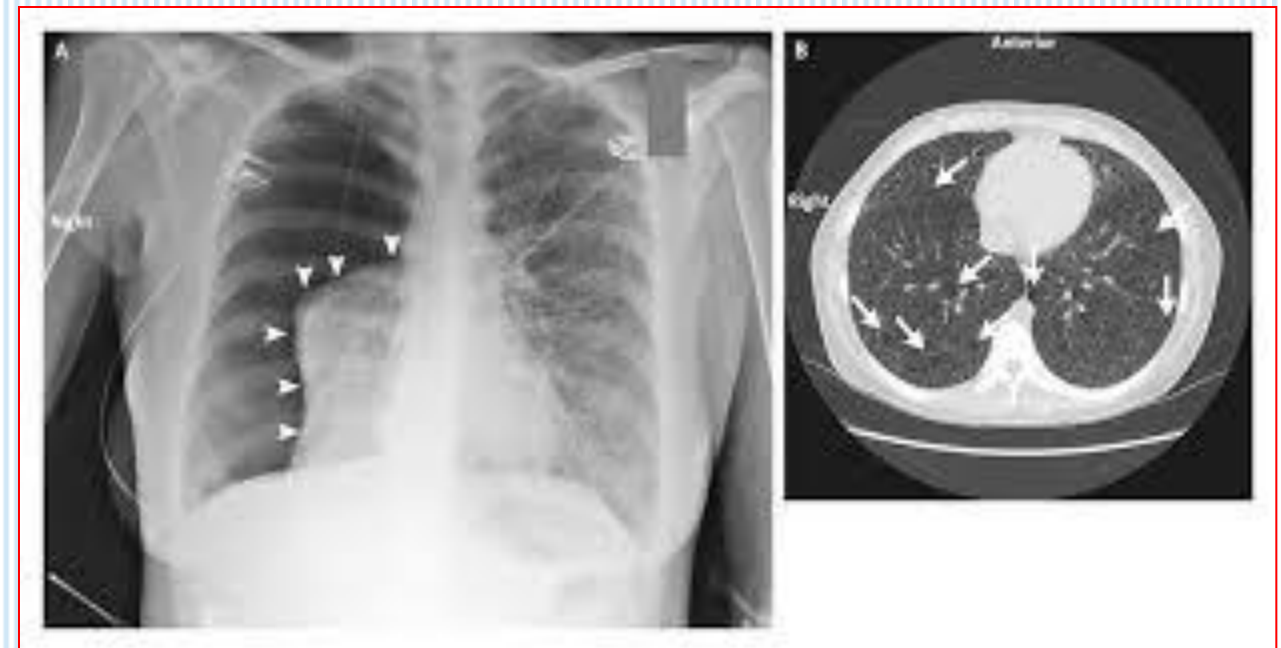
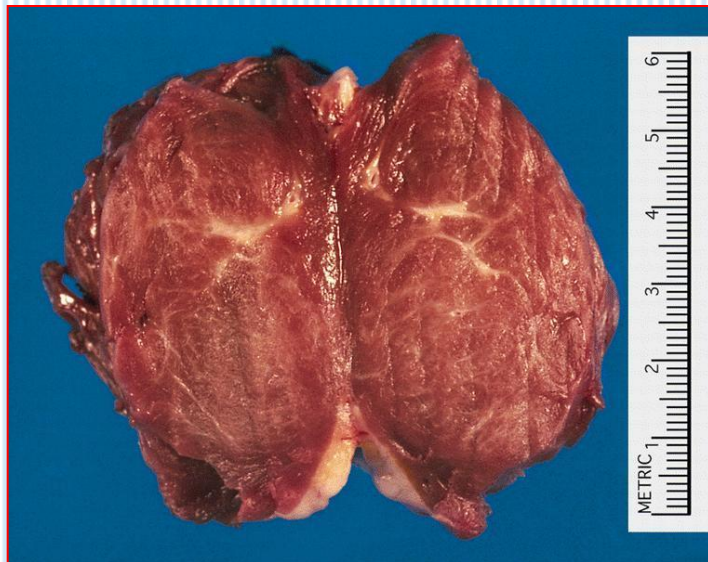
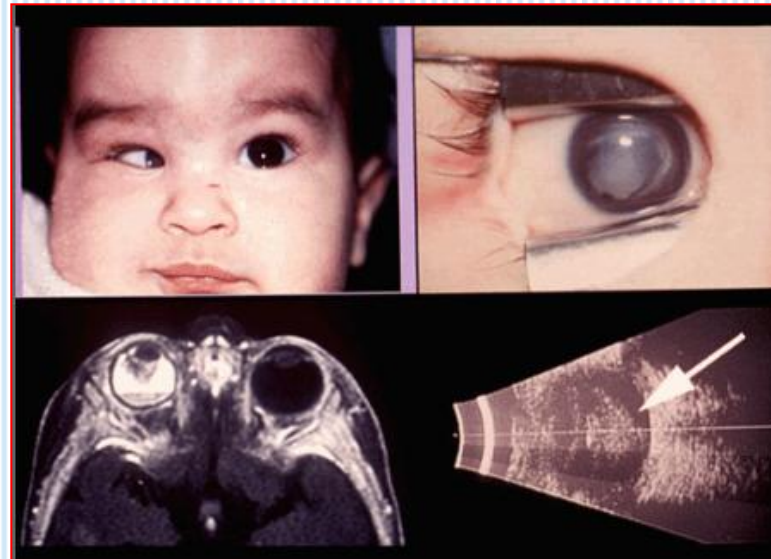
Benigni hamartomi na koži, zobeh, v ustni votlini:

- angiofibromi obraza
- fibrozni plaki na obrazu
- hipomelanotične makule
- šagrinske spremembe



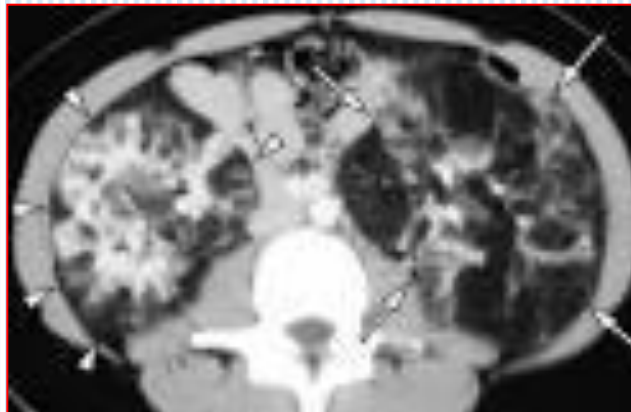
Benigni hamartomi v različnih organih:

- V očeh: hamartomi retine →
- V srcu: rabdomiomi
- V pljučih: LAM (limfangioleomiomatoza)



V ledvicah:

- Bilateralni angiomiolipomi (maščevje, žilje in gl. mišica)
- Ciste (20% M, 9% Ž)
- Karcinom
- Policistično obolenje ledvic (pri 2-3% bolnikov s TS, velika mutacija *TSC2* gena in pripadajočega *PKD1* gena)



V ledvicah:

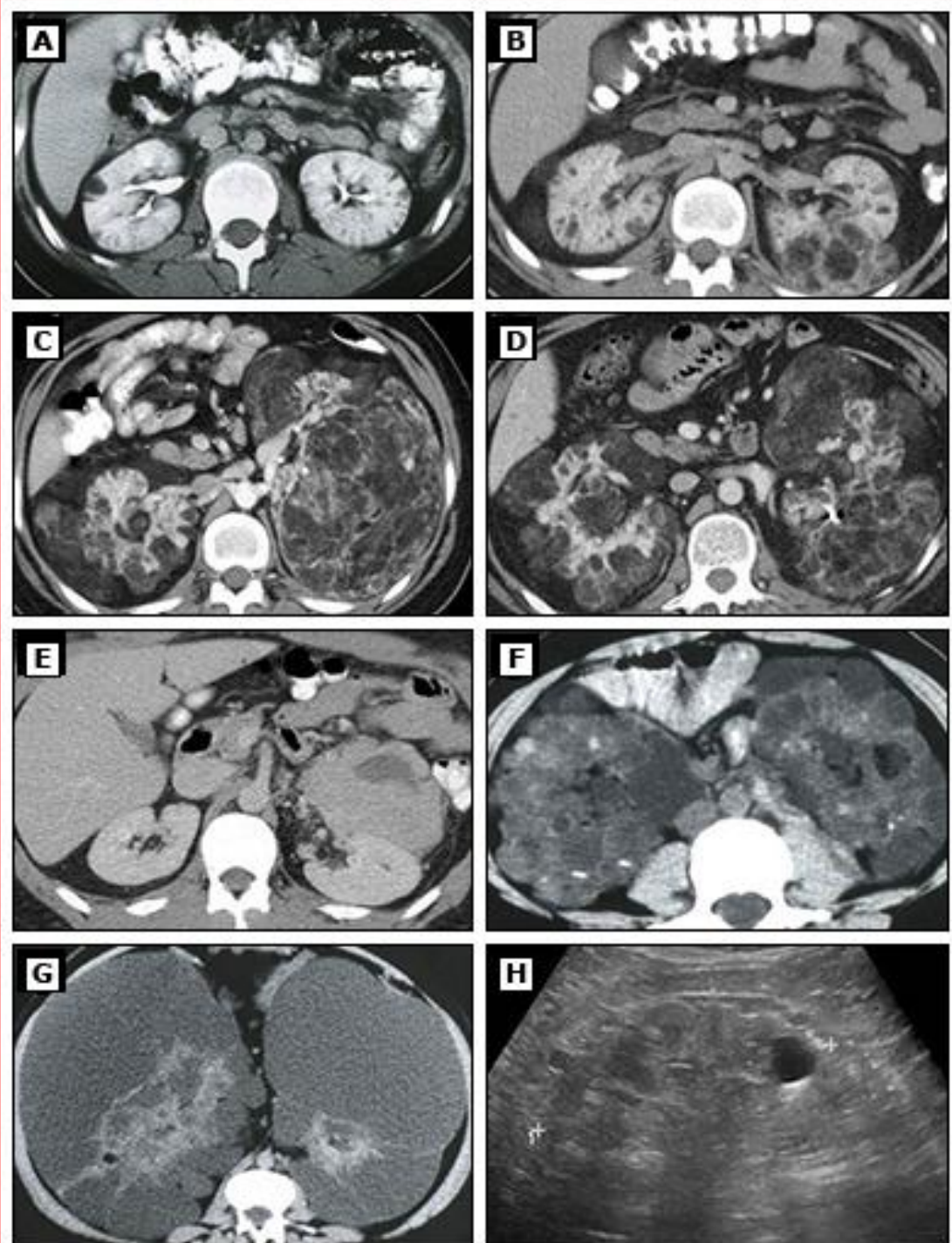
(A-D) od l. 1991 do l. 2013, M

(E) AML z malo maščobe, krvavitev

(F) AML z maščobo v policistični ledvici

(G) perirenalna limfangiomatozna cista

(H) UZ cista v majhni, hiperehogeni ledvici



Angiomiolipomi v ledvicah:

- V 80% solitarni (ni drugih znakov TS, ni mutacije, pogostejši pri starejših Ž)
- 20% pri bolnikih s TS
- Zaradi možnosti krvavitve življenjsko ogrožujoči
- Se pojavijo v otroštvu, se večajo po velikosti in v številu v odraslo dobo, več komplikacij
- Vidni na CT ali MR, včasih z UZ
- Ž s TS in angiomiolipomi lahko razvijejo limfangiomatozo pljuč

Angiomiolipomi pri TS / solitarni angiomiolipom:

- Bilateralni
- Na večih mestih v vsaki ledvici
- Se pojavijo pri mladih bolnikih
- So večji pri odkritju
- Vsebujejo bezgavke
- Hitreje rastejo
- Večja možnost krvavitve

Postavitev diagnoze: the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference
Pediatr Neurol. 2013;49(4):255-65, 243-54.

Zanesljiva dg.: 2 major znaka ali 1 major znak z ≥ 2 minor znakoma

Možna dg.: 1 major znak ali ≥ 2 minor znaka

Major znaki

Dokaz mutacije

Minor znaki

2013 Guidelines

- Hypomelanotic macules (≥ 3 , ≥ 5 mm diameter)
- Angiofibromas (≥ 3) or *fibrous cephalic plaque*
- *Ungual fibromas* (≥ 2)
- Shagreen patch
- Multiple retinal hamartomas
- *Cortical dysplasias (including tubers and cerebral white matter radial migration lines)*
- SEN
- SEGA
- Cardiac rhabdomyoma
- LAM
- *Angiomyolipomas* (≥ 2)

2013 Guidelines

- *Dental enamel pits* (>3)
- *Intraoral* fibromas (≥ 2)
- Nonrenal hamartomas
- Retinal achromic patch
- "Confetti" skin lesions
- Multiple renal cysts

Komplikacije zaradi tumorske mase v ledvici:

- Če $\geq 4\text{cm}$ → komplikacije v 68-80%
- Rizik krvavitve 25 - 50%
- Rizik hipertenzije in okvare ledvične funkcije

Indications for Treatment

- Spontaneous hemorrhage
- Significant symptoms
- Suspicion of malignancy
- Risk of rupture

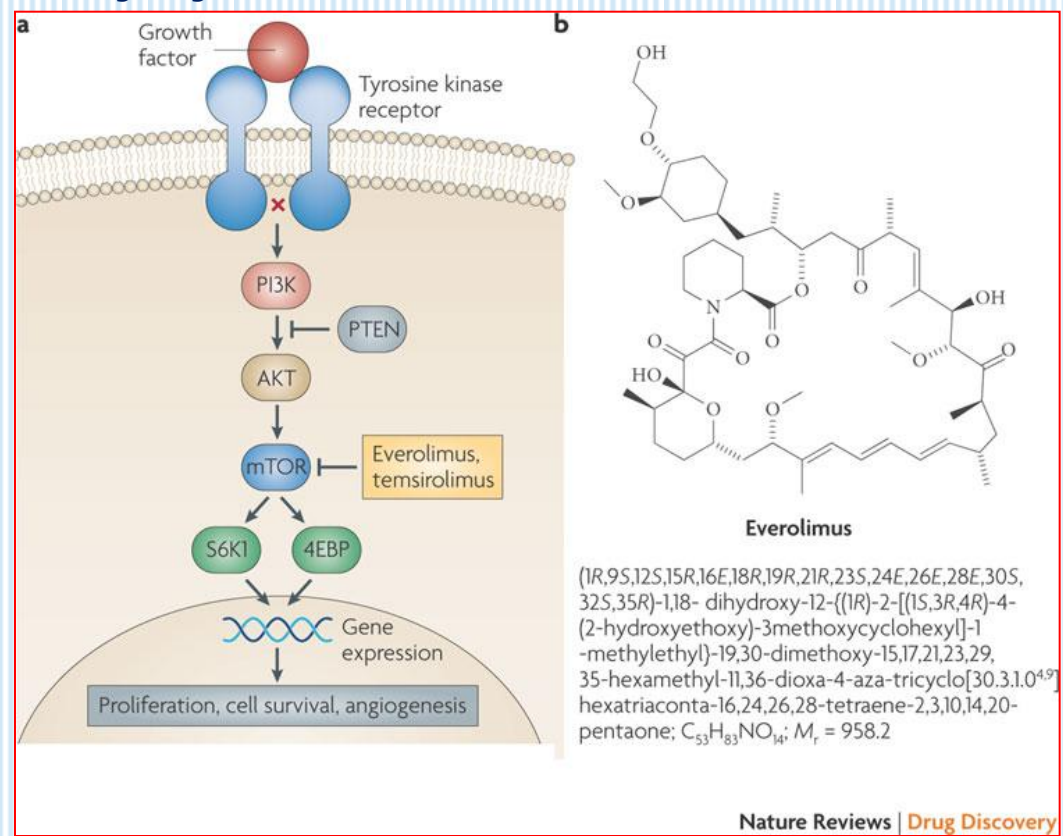
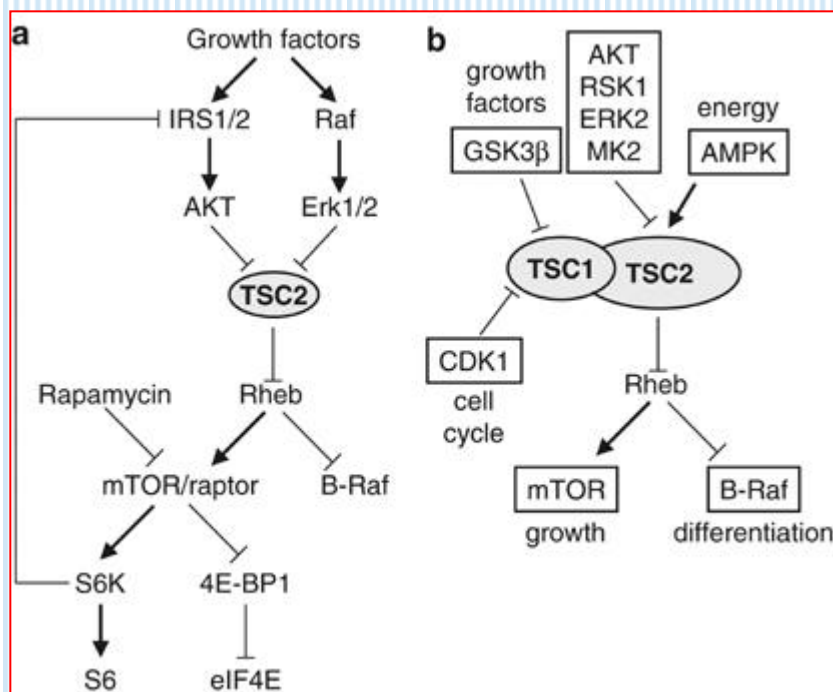
Terapija:

- Selektivna arterijska embolizacija
- (Parcialna) nefrektomija
- Tarčna sistemska medikamentozna terapija: Everolimus: Votubija



Tarčna sistemska medikamentozna terapija:

- mTOR inhibitor za zdravljenje posledic mutacije *TSC1,2*: everolimus
- Predklinične študije: upad celične proliferacije
- Klinične študije: učinkovitost in varnost pri zdravljenju AMLov

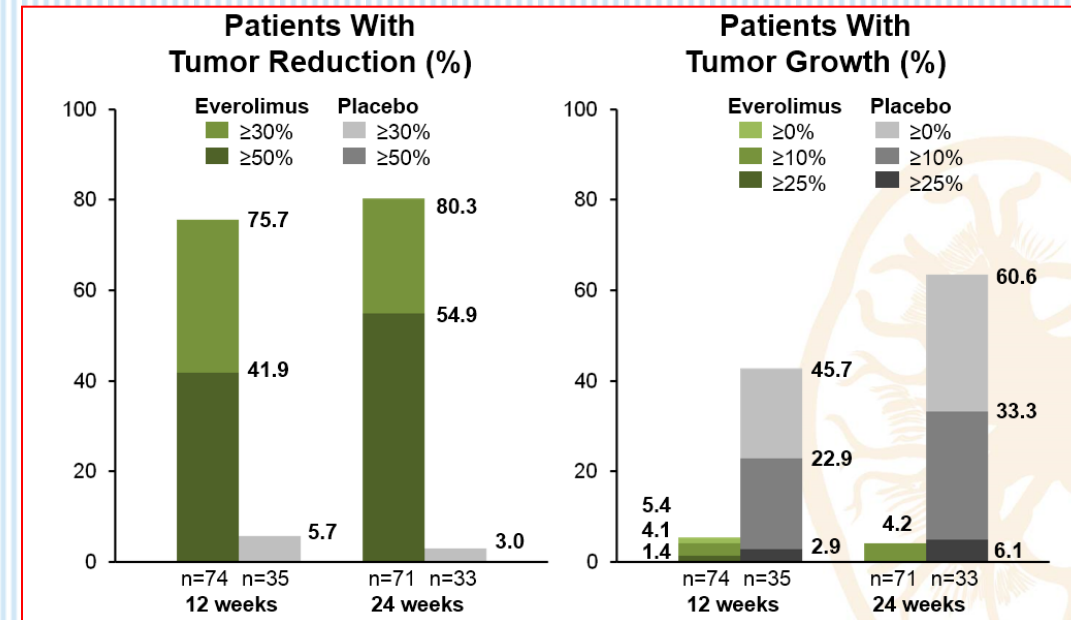


Tarčna sistemska medikamentozna terapija:

- mTOR inhibitor za zdravljenje posledic mutacije *TSC1,2*: everolimus

The **EX**amining everolimus **I**n a **S**tudy of **T**uberous sclerosis complex (EXIST-2) študija

- Randomizirana, dvojno slepa študija
- Bolniki > 18 let z AMLi v sklopu TS ali LAM
 - ≥ 1 AML ≥ 3 cm
 - Ni potrebe po krg pristopu
 - Ni krvavitve ali embolizacije v zadnjih 6 mesecih
- Prejemali everolimus 10 mg 1x/dan (79 bolnikov) do progresije AML ali nesprejemljive toksičnosti ali placebo (39 bolnikov)
- Spremljanje povprečno 9,5 mes.



Tarčna sistemska medikamentozna terapija: everolimus

Stranski učinki:

- Neinfekcijska pljučnica
- Okužbe
- Stomatitis 48%
- Nazofaringitis
- Glavobol
- Kašelj
- Aftozni stomatitis
- Slabost
- Ulceracije v ustih
- Okužbe sečil
- Bruhanje
- Amenoreja 11%

Votubia tbl á 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, Novartis

2 indikaciji:

Ledvični angiomiolipom (**AML**)
v okviru tuberozne skleroze (TS),
kadar obstaja nevarnost zapletov,
vendar takojšnji krg poseg ni potreben,

10 mg 1x/dan.

Subependimalni gigantocelični astroцитom (**SEGA**)
v okviru tuberozne skleroze (TS),
za bolnike > 3 let,
ki potrebujejo zdravljenje, vendar
jih ni mogoče operirati,

od 2,5 mg do 7,5 mg 1x/dan, odvisno od tel. površine.

Hvala za pozornost