

Tuberozna skleroza

Tuberous sclerosis complex

Alexander Jerman, Jelka Lindič

Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Jelka Lininč, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1525 Ljubljana, e: jelka.lindic@kclj.si

Ključne besede:

diagnoza; patofiziologija; hamartom; TOR serinsko-treoninske kinaze; everolimus

Key words:

diagnosis; pathophysiology; hamartoma; TOR serine-threonine kinases; everolimus

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014; 83: 342–51

Prispelo: 4. apr. 2013,
Sprejeto: 1. feb. 2014

Izvleček

Tuberozna skleroza je genetska bolezen, pri kateri se tvorijo večinoma benigne tumorske spremembe v različnih tkivih. Ker je klinična slika zelo heterogena in je prepoznavanje bolnikov oteženo, verjetno precejšnjega števila bolnikov sploh ne prepoznamo. V članku predstavljamo patofiziološko podlago, ki omogoča razumevanje klinične slike in postavitev diagnoze. Najpogosteje so prizadeti koža, osrednji živčni sistem, ledvice in srce. Potek bolezni je progresiven. Kljub temu, da so spremembe večinoma benigne, je zaradi sekundarnih vplivov pričakovana življenjska doba krajša in kakovost življenja pri bolnikih s tuberozno sklerozo slabša. V zadnjem času je poleg dosedanjega simptomatskega zdravljenja možno usmerjeno zdravljenje z inhibitorji kompleksa mTOR, predvsem z everolimusom, ki zmanjša tumorske spremembe.

Abstract

Tuberous sclerosis complex is a genetic disorder with a characteristic development of a benign tumorous growth in various tissues. Clinical picture is very heterogeneous, resulting in difficult diagnosis and unrecognized patients. In this article, we present pathophysiological basis for understanding the clinical picture and the diagnosis of tuberous sclerosis complex. The skin, central nervous system, kidneys and heart are the most commonly affected sites. The disease course is progressive. Although the great majority of lesions are benign, life expectancy and quality of life are affected by their secondary impact. Until recently, the therapy has been only symptomatic, but nowadays the inhibitors of mTOR complex, such as everolimus, are efficient in reducing the growth of tumors.

Tuberozna skleroza (TS) je večsistemska bolezen, ki je bila v začetku 20. stoletja uvrščena v skupino nevrokutanih sindromov (fakomatoz).¹ Podlaga za to je bila klasična klinična slika epilepsije, umske prizadetosti in značilnih kožnih sprememb,² najdba patoloških hamartomskih sprememb v možganskem tkivu pa je botrovala imenu (*lat.* tuber – gomolj, otekline). V angleški literaturi se je za bolezen uveljavilo ime Tuberous sclerosis complex (TSC),³ v tem članku pa se bomo držali uveljavljenega slovenjenega imena tuberozna skleroza (TS).

V svetu je ocenjena prevalenca TS ob rojstvu 1/6000,⁴ med celotno populacijo pa med 1/10.000 do 1/14.000, ob čemer se spregleda kar polovica bolnikov, ki imajo lažjo obliko te bolezni.⁵ Za Slovenijo podatka o prevalenci nismo našli. Bolezen se deduje

avtosomno dominantno s popolno penetranco in različno ekspresivnostjo.⁶ Genetska podlaga bolezni je mutacija gena TSC1 ali TSC2 in nepravilno delovanje beljakovinskega kompleksa tuberin-hamartin, ki je udeležen v ključnih mehanizmih znotrajcelične regulacije.^{7,8} Tuberin-hamartin kompleks (TSC1-TSC2) preko znotrajceličnega signalnega proteina RHEB (*angl.* Ras homolog enriched in brain) zavira delovanje encima, imenovanega tarča rapamicina pri sesalcih (*angl.* mammalian target of rapamycin, mTOR), ki je eden od centralnih znotrajceličnih regulatorjev translacije beljakovin, napredovanja celičnega cikla in odzivanja na celično hipoksijo. Zaenkrat je najverjetnejša hipoteza, da pomanjkanje funkcionalnega TSC1-TSC2 zmanjša zaviralni vpliv v uravnavanju celičnega cikla. Celice tako prehitro

zapustijo fazo G₁, to je fazo mirovanja, in vstopajo v proces delitve celic in rasti krvnih žil.⁸ Vloga hamartina se najverjetneje omejuje na stabilizacijo tuberina.⁹ Čeprav so si mutacije TSC₁ in TSC₂ fenotipsko podobne,¹⁰ so klinične slike bolnikov z mutacijo v TSC₁ (hamartin) načeloma manj burne.⁸ Verjetno velikega dela bolnikov s sicer izraženo mutacijo TSC₁ zaradi sorazmerno blagih težav ne prepoznamo. Vsem bolnikom s kliničnimi znaki TS pa genetske napake v teh dveh genih ne uspemo dokazati – takih je med 15 in 25 %, ¹¹ kar pa ne pomeni, da boleznim nimajo, saj je za postavitev diagnoze ključna značilna klinična predstavitev boleznim.

Klinična slika

TS se kaže s široko in pestro klinično sliko, zato se z njo srečujejo zdravniki različnih strok: družinski zdravniki, dermatologi, pediatri, nevrologi, psihiatri, nefrologi in drugi. Zelo pomembno je poznavanje

družinske obremenjenosti, na osnovi katere odkrijemo okoli 8–16 % bolnikov, a bi jih z ustrezno anamnezo lahko verjetno še več.⁶ Več kot 60 % odkritih bolnikov ima mutacijo *de novo*.¹²

Najpogosteje sta v sklopu TS prizadeta koža in živčevje (v okoli 90 %), sledijo jim spremembe na ledvicah, srcu, pljučih in mrežnici⁸ (Tabela 1). Redkeje najdemo spremembe v drugih tkivih. V vseh primerih pa gre za neuravnoteženo razraščanje celic. Večinoma so spremembe benigne in se le v manjšini primerov izkažejo za maligne, a je sorazmerno tveganje za njihov razvoj v primerjavi z zdravo populacijo kar 18-krat večje.¹³

Pri večini bolnikov s TS najdemo kožne spremembe. Najpogostejši so angiofibromi (prej imenovani *adenoma sebaceum*), ki se nahajajo na licih v obliki metuljevih kril (Slika 1). Hipomelanotične makule (*angl.* ash-leaf spots) so ovalne svetlejšje kožne spremembe, ki se pojavijo pred obraznimi

Tabela 1: Nekateri značilni pojavi tuberozne skleroze in pogostost po organskih sistemih (prirejeno po Budde & Gaedeke, 2012⁷).

Pojavi boleznim	Incidenca (%)
koža:	
angiofibromi po obrazu hipomelanotične makule obnohtni fibromi	>90 %
ledvice:	
angiomiolipomi: nenormalne krvne žile, gladkomišične in maščobne celice	55–80 %
ciste: asimptomatske, policistična bolezen ledvic, arterijska hipertenzija, kronična ledvična bolezen	30–45 %
ledvični karcinom: podobna incidenca, zgodnejša pojavnost	2–4 %
centralno živčevje:	
glionevralni hamartom: kognitivne motnje, nevrološke okvare	>80 %
epilepsija: vse oblike, pogosto odporne na zdravljenje	70–80 %
infantilni spazmi	25 %
subependimalni velikocelični astrocitom (SEGA): hidrocefalus, zvečan intrakranialni tlak, smrt	10–20 %
srce:	
rabdomiomi: prenatalno, z leti se zmanjšajo, možne motnje srčnega ritma	50–70 %
pljuča:	
limfangioleiomiomatoza	26–39 %



Slika 1: Značilni kožni angiofibromi.

angiofibromi in so lahko prisotne tudi pri zdravih posameznikih¹⁴ (Slika 2). Če so manjše in pravilne oblike, jih imenujemo konfetne spremembe. Nohtni angiofibromi (Koenenov tumor) so periungualni ali subungualni, pogostejši so na nohtu palca.⁸ Lahko se pojavijo po poškodbi nohta¹⁴ in so dodatni opozorilni znak pri sumu na TS. Pojav rumeno-rjavega kožnega fibroma na čelu opozori na prisotnost TS že pri novorojencu.¹⁴ Najdemo lahko tudi vezivnotkivne nevuse z izgledom mehkega, hrapavega usnja ali pomarančne lupine, ki jim pravijo šagrinski plaki. Kožne spremembe navadno nimajo potenciala, da bi se razvile v maligno rast, so pa po videzu precej moteče.

Morfološko ločimo tri oblike sprememb v možganih. Klasično poimenovani *kortikalni tuberom* po dosedanjih spoznanjih raje imenujemo glionevralni hamartom. Zanj je značilna histološka slika tumorja z velikimi displastičnimi živčnimi celicami, celicami velikankami, bizarno oblikovanimi astrociti in izgubo strukturiranih slojev.⁸ Podobno sliko imajo subependimalni noduli, ki se pogosteje razvijejo v obdobju prenatalnega razvoja in v nekaj mesecih ali letih kalcificirajo, a navadno ne povzročajo simptomov. Oboji so histološko neločljivi od subependimalnega velikoceličnega astrocitoma (*angl.* subependymal giant cell astrocytoma, SEGAs). Za razvoj tumorske tvorbe govori pojav simptomov, značilnih za zvečan intra-

kranialni tlak, kot so slabost, bruhanje, glavobol in papiloedem.⁸

Epilepsija je pogost in pomemben bolezenski znak pri TS. Prizadene 70–80 % bolnikov, v večini primerov se pojavi že v prvem letu življenja.⁸ Pogosto se najprej pojavijo infantilni spazmi, ima jih kar 25 % otrok s TS.¹⁵ Približno tretjina bolnikov ima močno prizadeto kognitivno funkcijo in več kot 50 % povprečno inteligenco, merjeno s testi IQ.¹⁶ Avtizem in druge motnje obnašanja so pri TS pogoste (48 %) in se večkrat pojavljajo skupaj s kognitivnim upadom, kar pa ni pravilo.¹⁷ V novih priporočilih se te motnje obravnavajo pod skupnim imenom nevropsihiatrične motnje, povezane s TS (*angl.* TSC-associated neuropsychiatric disorder, TAND).

Angiomiolipomi, ledvične ciste, limfangiomi in ledvični karcinom so najpogostejše nepravilnosti, ki jih najdemo v sklopu TS v ledvičnem tkivu. Angiomiolipomi so benigni tumorji, sestavljeni iz nenormalnih žil, nezrelih gladkomišičnih in maščobnih celic. Pojavnost se z leti povečuje, so bilateralni in multipli ter večinoma ne povzročajo težav (Slika 3). Zaradi nenormalne vaskularizacije z anevrizmami so vzrok za hude življenjske ogrožajoče krvavitve, še posebej, če so večji od 3–4 cm. Povzročajo pa lahko tudi bolečine.⁷ Pri ljudeh s TS se pojavijo multiple ciste v 14–32 %, ¹⁸ lahko so tudi posamične in včasih izginejo. Pri 2–3 % bolnikov s TS nastane avtosomno dominantna policistična bolezen zaradi sočasne prizadetosti gena PKD1. Tveganje za pojav ledvičnega karcinoma je pri ljudeh s TS sicer enako kot pri splošni populaciji, se pa pojavi že v starosti 30 let, kar je v povprečju 25 let prej kot pri splošni populaciji. Običajno najdemo hkrati več vrst različnih oblik ledvičnega raka: svetlocelični, papilarni in kromofobni.^{7,10} Posledice ledvične prizadetosti so spontane krvavitve iz ledvic zaradi angiomiolipomov, katerih pogostost se veča sorazmerno z rastjo tumorjev ali cist.^{7,10} Pri avtosomno dominantni policistični ledvični bolezni se razvije napredujoča kronična ledvična bolezen z renoparenhimsko arterijsko hipertenzijo.

Rabdomiomi nastanejo v srcu že v perinatalnem obdobju in zdravja načeloma ne ogrožajo neposredno. Lahko pa mehansko

ovirajo tok krvi, povzročijo motnje srčnega ritma ali se kažejo kot neimuni hydrops fetalis.⁸ V odraslem življenjskem obdobju rhabdomyomi praviloma ne rastejo več in se kar pri četrtini bolnikov spontano zmanjšajo ali izginejo.¹⁹

Prizadetost pljuč je pri TS prisotna skoraj izključno pri ženskah,⁸ proces pa naj bi pospešil estrogen.^{8,10} Pri približno 26–39 % žensk se razvije značilna slika cistične preobrazbe pljučnega tkiva – limfangioleiomiomatoza (LAM), mnogo manj pogost pa je razvoj večžariščnih mikronodularnih hiperplazij pnevmocitov ~~ali svetloceličnega pljučnega tumorja~~.²⁰ Glavni simptomi in znaki so kašelj, občutek težkega dihanja in hemoptize. Pogosto se razvije pnevmotoraks. Veliko žensk pa sicer nima simptomov.

Prizadetost oči je pri TS pogosta in pomaga pri postavitvi diagnoze TS, redko pa so spremembe tudi klinično pomembne. Mrežnični hamartomi se pojavljajo pri 44–87 % bolnikov, najpogostejša je najdba translucenčnih sprememb (70 %), druge oblike hamartomov pa so redkeje. Večina

je asimptomatskih, povzročajo lahko refraktivne motnje, če pa so v bližini makule, lahko povzročijo izgubo vida.²¹

Pri bolnikih s TS je povečano tveganje za nastanek arterijskih anevrizem.²² Razvijejo se lahko večinoma asimptomatske kostne ciste in črevesni polipi. Pojavljajo se tudi spremembe na zobeh. Kažejo se kot vdolbinice v sklenini, ki jih sicer lahko najdemo tudi pri zdravih posameznikih.^{23,24}

Čeprav se v sklopu TS večinoma pojavljajo hamartomske ali benigne spremembe, se lahko razvijejo malignomi, ki so pri bolnikih s TS približno 18-krat pogostejši kot v normalni populaciji.¹³

Do nedavnega je bila kljub napredku v poznavanju genetskih vzrokov postavitev diagnoze TS le klinična.¹⁴ Nova priporočila iz leta 2013 pa diagnostične možnosti širijo na genetska (A) in klinična (B) diagnostična merila, ko diagnozo postavimo kot v prejšnjih priporočilih z glavnimi (*angl.* major) in pomožnimi (*angl.* minor) merili (Tabela 2).²⁵ Na podlagi kombinacije prisotnih znakov klinično razlikujemo med:

Tabela 2: Prenovljena diagnostična merila za tuberozno sklerozo.²⁵

A. Genetska merila

Identifikacija znane patogene mutacije TSC1 ali TSC2 gena je zadostni pogoj za diagnozo TS. Patogena mutacija je definirana kot mutacija, ki jasno inaktivira funkcijo TSC1 ali TSC2 proteina (npr. nesmiselna mutacija), prepreči sintezo proteina (npr. večja genomska delecija) ali je drugačno smiselna mutacija, katere vpliv na delovanje proteina je bil funkcionalno potrjen (www.lovd.nl/TSC1, www.lovd.nl/TSC2 in Hoogeve-Westerveld et al., 2012 in 2013). Druge TSC1 ali TSC2 različice, katerih učinek na funkcijo ne zadovoljuje teh meril, niso zadostni razlog za diagnozo TS (10–25 % bolnikov s TS nima mutacije, ki bi jo lahko opredelili s trenutnimi genetskimi testiranj, normalen rezultat ne pomeni izključitve diagnoze TS ter nima nobenega vpliva na uporabo ostali diagnostičnih meril pri obravnavi bolnikov s sumom na TS).

B. Klinična merila

Glavna merila

1. Hipomelanotične makule (tri ali več, najmanj 5 mm v premeru).
2. Angiofibromi (tri ali več) ali frontalni fibrozni plak.
3. Obnohtni fibromi (več ali enako 2).
4. Šagrinski plak.
5. Multipli hamartomi mrežnice.
6. Kortikalne displazije*.
7. Subepedimalni vozlič (nodul).
8. Subepedimalni velikocelični astroцитom (SEGA).
9. Srčni rhabdomyom.
10. Limfangioleiomiomatoza**.
11. Angiomiolipomi (več ali enako 2)**.

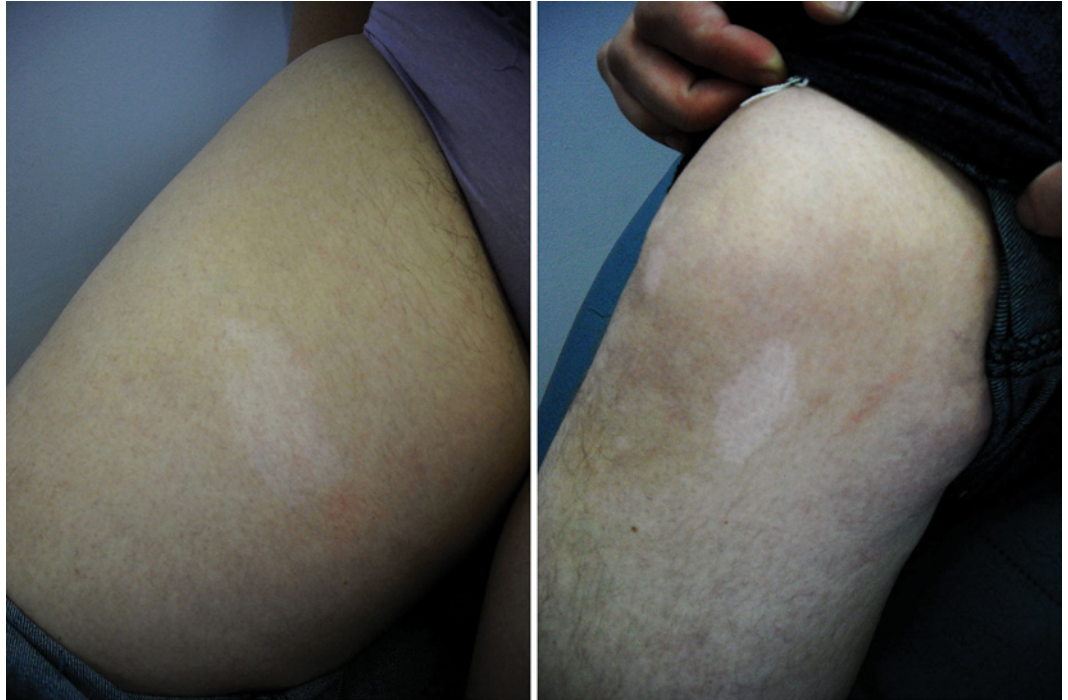
Pomožna merila

1. Konfetne kožne spremembe.
2. Multiple naključno razporejene vdolbinice v zobni sklenini (več kot 3).
3. Fibromi v ustni votlini (več ali enako 2).
4. Razbarvani plak mrežnice.
5. Multiple ledvične ciste.
6. Neledvični hamartom.

* Vključno s tuberi in radialnimi linijami migracije bele možganovine

**Kadar se limfangioleiomiomatoza pojavi skupaj z ledvičnimi angiomiolipomi, so potrebni za dokončno diagnozo TS še drugi znaki.

Slika 2: Hipomelanotične makule nepravilnih oblik na koži stegna (levo) in predelu kolena (desno).



- dokončno diagnozo TS: 2 glavni merili ali 1 glavno in vsaj 2 pomožni merili,
- možno diagnozo TS: 1 glavno ali 2 ali več pomožnih meril.

Ne glede na to, da obstajajo klinična merila za postavitev diagnoze, je diagnostika zaradi različne časovne pojavnosti (*in utero* do odrasle dobe) in prizadetosti različnih organov večkrat zahtevna in povezana s spremljanjem bolnika v daljšem obdobju. Kadar imamo pozitivno družinsko anamnezo, je iskanje bolezenskih znakov obvezno, aktivno in usmerjeno. Pri bolnikih, pri katerih smo na bolezen posumili iz že opaženih kliničnih znakov, je nujen podroben klinični pregled (koža, očesno ozadje) in slikovna diagnostika (UZ trebuha in srca, MR možganov), ki jo periodično ponavljamo zaradi sledenja poteka bolezni (Tabela 3). Dandanes je potrditev diagnoze TS mogoča tudi z iskanjem mutacije v genih TSC1 in TSC2. Smiselna je predvsem za potrditev negotovih primerov in za genetsko svetovanje bodočim staršem z znano boleznijo. Pri sumu na TS moramo obvezno opraviti tudi pregled staršev in sester ali bratov, ki so lahko neprepoznani bolniki s povečano verjetnostjo za rojstvo otroka z mutacijo, ki privede do tuberozne skleroze.⁸

Tuberozna skleroza je po naravi progresivna bolezen, vendar je potek različen glede na prizadetost organov, v katerih se bolezen izrazi. Kot najpogostejši vzrok smrti v literaturi navajajo ledvično prizadetost, sledi smrt zaradi možganskih tumorjev in pljučne prizadetosti zaradi limfangioleiomiomatose. Na splošno je pričakovana življenjska doba bolnikov s TS v primerjavi s splošno populacijo krajša, zaradi česar je zgodnje prepoznavanje grozečih zapletov ključnega pomena.²⁶

V Sloveniji so bolniki s TS in njihovi svojci obravnavani pri specialistih, ki ugotovijo njihovo bolezen. Največkrat so to pediatri, nevrologi, dermatologi, pulmologi, urologi in nefrologi. Genetsko analizo je mogoče opraviti v sodelovanju z Inštitutom za medicinsko genetiko Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Čeprav sodi bolezen med redke bolezni, bi bilo smiselno odkrivanje, obravnavo in zdravljenje voditi v nacionalnem centru za redke bolezni, ki ga pri nas še ni. Zato so potrebni multidisciplinarni konziliji specialistov, ki se s to boleznijo bolj usmerjeno ukvarjajo. V svetu se podatki o teh bolnikih z njihovim privoljenjem zbirajo v registru bolezni z imenom TOSCA (*Tuberous Sclerosis Registry to Increase Disease Awareness*, Register tuberozne skleroze za širjenje ozaveščenosti), pri katerem bo pred-

vidoma sodeloval Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

Zdravljenje

Do nedavnega je bilo zdravljenje izključno simptomatsko, odvisno od prizadetosti organov in namenjeno preprečevanju zapletov in izboljšanju kakovosti življenja bolnikov. Pri otrocih je velik del zdravljenja namenjen nadzoru vedenjskih sprememb ter preprečevanju in lajšanju epileptičnih napadov in infantilnih spazmov, kar je pri TS težje obvladljivo kot pri drugih vzrokih teh težav.²⁷ Refraktarno epilepsijo in tumorske spremembe (npr. SEGA) v centralnem živčevju zdravijo s kirurško resekcijo. Problem pri morebitni indikaciji za kirurški poseg je kirurška nedostopnost sprememb, zaradi česar je lahko poseg življenjsko nevaren.

Terapevtska radioterapija se zaradi variabilnih uspehov manj uporablja.²⁸ Pri večanju ledvičnih angiomiolipomov (> 4 cm) se pri tveganju za krvavitev lahko opravi embolizacija ali delna resekcija ledvice, še posebej pri akutni krvavitvi.⁸ V primeru malignoma je potrebna parcialna ali totalna nefrektomija.²⁹ Končno odpoved ledvic zdravimo s peritonealno dializo, hemodializo ali presaditvijo ledvice.³⁰ Hudo pljučno prizadetost zdravijo s tamoksifenom in progesteronom,³¹ pri napredovali pljučni bolezni pa s presaditvijo pljuč.³² Kožne spremembe, še posebej na obrazu, niso nevarne, so pa zelo moteče. Pri zdravljenju se obnese laserska kirurgija.³³

Spoznanje o tesni povezavi TSC1-TSC2 kompleksa in mTOR je v zadnjih letih spodbudilo usmerjeno raziskovanje terapevtske uporabe zaviralcev mTOR za zdravljenje TS. Ugotovili so, da sirolimus (rapamicin) zmanjša tumorsko rast in velikost ledvičnih

Tabela 3: Diagnostična obravnava za odkrivanje in spremljanje tuberozne skleroze (TS) glede na simptome in starost.⁴⁰

Preiskava ali obravnava pri specialistu	Pri sumu	Otrok s TS		Odrasli s TS	
		brez simptomov	s simptomi ali znano okvaro	brez simptomov	s simptomi ali znano okvaro
Genetik	po potrebi	ne		po potrebi	
Oftalmolog	da	ne	da, 1-krat letno	ne	da, 1-krat letno
MR glave	da	na 1–3 leta pri starosti <25 let	da, po potrebi	pri sumu pri starosti >25 let	da, po potrebi
EEG	da	pri sumu	da	pri sumu	da
EKG	da	EKG na 3–5 let, pogosteje, če simptomatski			
UZ srca	da	ne	UZ na 1–3 leta do izginotja rabdomiomov	ne	ne
Meritev krvnega tlaka in določitev oGF, UZ/MR ledvic	da	da, na 1–3 leta meritev krvnega tlaka, oGF vsaj 1-krat letno			
Ocena psihiatričnih motenj (TAND)	po potrebi	vsaj 1-krat letno			
Dermatolog	da	ne	da	ne	da
Stomatolog	da	pregled na 6 mesecev, nujno je potrebno (čim prej) narediti »ortopan« do 7. leta starosti			
CT pljuč, testi pljučne funkcije, 6-minutni test hoje, pulmolog	da	ne	da	da, na 5–10 let	da, na 2–3 leta

oGF – ocena glomerulne filtracije, TAND – s tuberozno sklerozo povezana nevropsihiatrična motnja



Slika 3: Morfološke spremembe ledvic, vidne z računalniško tomografijo (CT) ledvic (drobne kortikalne in posamezne večje ciste, drobne kalcifikacije v parenhimu).

angiomiolipomov in s tem povezano možnost za krvavitve, upočasni napredovanje kronične ledvične bolezni in pri limfangioleiomiomatozi izboljša pljučno funkcijo.³⁴ Tudi uporaba everolimusa je imela pri posameznih bolnikih s TS obetajoče rezultate. Multicentrična, randomizirana, s placebom preverjena študija EXIST-1, objavljena januarja 2013, je pri 35 % bolnikov s TS po 42 tednih zdravljenja (mediana) z everolimusom pokazala več kot 50 % zmanjšanje subependimskih velikoceličnih astrocitomov, pri čemer noben od bolnikov s TS ni prekinil zdravljenja zaradi stranskih učinkov. Med sekundarnimi cilji so dokazali tudi pozitiven učinek na kožne in ledvične spremembe.³⁵ Marca 2013 so bili objavljeni še izsledki raziskave EXIST-2, pri kateri so ocenjevali učinek everolimusa na angiomiolipome v ledvicah. Tudi v tej raziskavi so pri 42 % bolnikov po 38 tednih zdravljenja (mediana) ugotovili 50 % zmanjšanje ledvičnih tumorjev.³⁶ Najpogostejši stranski učinki (> 15 %) zdravljenja z everolimusom so bili: ustne razjede in stomatitis, nazofaringitis, konvulzije, povišana telesna temperatura, slabost, bruhanje, kožni izpuščaji, glavobol, oslabelelost, kašelj, driska, hiperholesterolemija, vnetje zgornjih dihal in sečil, redkejši je neinfektivni pnevmonitis. Everolimus lahko povzroči tudi proteinurijo in slabšanje ledvičnega delovanja. V obeh študijah skupaj sta le 2 od 157 bolnikov zdravljenje z everolimusom prekinila zaradi stranskih učinkov.^{35,36}

Trenutne terapevtske indikacije za predpisovanje everolimusa so SEGA, kadar ni možen kirurški poseg, in ledvični angiomiolipomi, ki so bilateralni, multipli, pri katerih se zaradi velikosti ali prisotnosti anevrizem pričakujejo zapleti. V Sloveniji je za zdravljenje registrirano zdravilo everolimus (pod imenom Votubia®), ki ga predpiše specialist, ki ima izkušnje z zdravljenjem TS in uporabo tega zdravila. Pri bolnikih s SEGA se odmerek uvede glede na telesno površino in prilagodi odmerek tako, da je koncentracija zdravila med 5 do 15 ng/ml. Bolniki z ledvičnimi angiomiolipomi prejemajo zdravilo v odmerku 10 mg enkrat dnevno, ob stranskih učinkih pa se odmerek zmanjša ali se jemanje začasno ukine. Merjenje koncentracije everolimusa v krvi pri teh bolnikih priporočajo samo v primeru uvedbe drugega zdravila, ki vpliva na CYC3A4. Uporabo zdravila omejuje jetrna okvara, saj je pri blagi jetrni okvari potrebno odmerek zdravila zmanjšati, pri hujši pa preceniti, ali je korist zdravljenja večja od škode za bolnika.³⁷

Kot pri vsakem novem zdravljenju na nekatera vprašanja še ni odgovorov. Tako je na primer že znano, da se je po ukinitvi zdravil iz skupine zaviralcev mTOR rast tumorjev spet povečala, zato je pričakovati, da bodo morali bolniki zdravilo prejemati dlje časa.^{8,38} Ne ve se še, ali je pri dolgotrajnem zdravljenju zaradi morebitnega pojava neželenih stranskih učinkov, kot je na primer hiperholesterolemija, izid zdravljenja morda lahko slabši. Ni še pojasnjeno, zakaj pri nekaterih bolnikih takšno zdravljenje ni bilo učinkovito. Neznani so še tudi odzivi pri bolnikih, ki so že bili kirurško ali radiološko zdravljeni.³⁹ Zaenkrat tudi še ni jasno, kako zgodaj po odkritju bolezni bi bilo smiselno uvesti zaviralce mTOR in če bi z zgodnejšim zdravljenjem izboljšali preživetje bolnikov. Ne glede na nejasnosti pa so ta zdravila za bolnike z neoperabilnimi SEGA in velikimi multiplimi ledvičnimi angiomiolipomi tisto, na kar so ti že dolgo čakali. Odgovori na neodgovorjena vprašanja pa bodo sčasoma bolj stvarno umestili nove načine zdravljenja te redke, a hude bolezni.

Literatura

- Bruce R, Korf M. The phakomatoses. *Clin. Dermatol.* 2005; 23: 78–84.
- Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Jóźwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 57: 189–202.
- Moolten SE. Hamartial nature of the tuberous sclerosis complex and its bearing on the tumor problem. Report of a case with tumor anomaly of the kidney and adenoma sebaceum. *Arch. Intern. Med.* 1942; 69: 589.
- Osborne, J P, Fryer, A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1991; 615: 125–7.
- Callaghan FJKO, Shiell AW, Osborne JP. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet.* 1998; 351: 1998.
- Yates JRW, Maclean C, Higgins JNP, Humphrey A, le Maréchal K, Clifford M, et al. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch. Dis. Child.* 2011 96: 1020–5.
- Budde K, Gaedeke J. Tuberous sclerosis complex-associated angiomyolipomas: focus on mTOR inhibition. *Am. J. kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found* 2012; 59: 276–83.
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657–68.
- Benvenuto G, Li S, Brown SJ, Braverman R, Vass WC, Cheadle JP, et al. The tuberous sclerosis-1 (TSC1) gene product hamartin suppresses cell growth and augments the expression of the TSC2 product tuberin by inhibiting its ubiquitination. *Oncogene* 2000; 19: 6306–16.
- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1345–56.
- Camposano SE, Greenberg E, Kwiatkowski DJ, Thiele EA. Distinct clinical characteristics of Tuberous Sclerosis Complex patients with no mutation identified. *Ann. Hum. Genet.* 2009; 73: 141–6.
- Devlin LA, Shepherd CH, Crawford H, Morrison PJ. Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. *Dev. Med. Child Neurol.* 2006 48: 495–9.
- Narod S a, Stiller C, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br. J. Cancer* 1991; 63: 993–9.
- Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J. Child Neurol.* 1998; 13: 624–8.
- BF W. The electroencephalogram in tuberous sclerosis. In: Gomez MR, Sampson JR WV, editor. *Tuberous Scler. Complex Dev. Perspect. Psychiatry.* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1999. p. 63.
- Prather P, De Vries PJ. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *J. Child Neurol* 2004; 19: 666–74.
- De Vries PJ, Hunt A, Bolton PF. The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC): a postal survey of UK families. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2007; 16: 16–24.
- Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJR, Halpern EF, Thiele E a. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.* 2006; 70: 1777–82.
- Jóźwiak S, Kotulska K, Kasprzyk-Obara J, Domańska-Pakieła D, Tomyn-Drabik M, Roberts P, et al. Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatrics.* 2006 ; 118: e1146–51.
- Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex. *J. Child Neurol* 2004; 19: 643–9.
- Rowley SA. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br. J. Ophthalmol.* 2001; 85: 420–3.
- Jóźwiak S, Pedich M, Rajszyś P, Michalowicz R. Incidence of hepatic hamartomas in tuberous sclerosis. *Arch. Dis. Child* 1992; 67: 1363–5.
- Młynarczyk G. Enamel pitting: a common symptom of tuberous sclerosis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1991 71: 63–7.
- Lygidakis NA, Lindenbaum RH. Pitted enamel hypoplasia in tuberous sclerosis patients and first-degree relatives. *Clin. Genet.* 1987 ; 32: 216–21.
- Northrup H, Krueger D a. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr. Neurol.* 2013 ; 49: 243–54.
- Shepherd, C W, Gomez, M R, Lie, J T, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin. Proc.* 1991; 66: 792–6.
- Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010; 51: 1236–41.
- Beaumont TL, Limbrick DD, Smyth MD. Advances in the management of subependymal giant cell astrocytoma. *Childs. Nerv. Syst.* 2012 ; 28: 963–8.
- Al-Saleem T, Wessner LL, Scheithauer BW, Patterson K, Roach ES, Dreyer SJ, et al. Malignant tumors of the kidney, brain, and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex. *Cancer* 1998; 83: 2208–16.
- Clarke A, Hancock E, Kingswood C, Osborne JP. Nephrology Dialysis Transplantation End-stage renal failure in adults with the tuberous sclerosis complex. 1999; 988–91.
- Luna CM, Gené R, Jolly EC, Nahmod N, Defranchi HA, Patiño G, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis associated with tuberous sclerosis. Treatment with tamoxifen and tetracycline-pleurodesis. *Chest* 1985; 88: 473–5.
- Machuca TN, Losso MJ, Camargo SM, Schio SM, Melo IA, Hochegger B, et al. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis: single-center Brazilian experience with no chylothorax. *Transplant. Proc* 2014; 43: 236–8.
- Papadavid E, Markey A, Bellaney G, Walker NPJ. Carbon dioxide and pulsed dye laser treatment of

- angiofibromas in 29 patients with tuberous sclerosis. *Br. J. Dermatol* 2002 147: 337–42.
34. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, McCartney DL, Cox JA, Serra AL, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin. Cancer Res.* 2011 ; 17: 4071–81.
 35. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 125–32.
 36. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 817–24.
 37. GmbH NP. Votubia 2,5 mg tbl. p. 1–91.
 38. Wienecke R, Fackler I, Linsenmaier U, Mayer K, Licht T, Kretzler M. Antitumoral activity of rapamycin in renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Am. J. Kidney Dis* 2006; 48: e27–9.
 39. Sooriakumaran P, Anderson CJ. Everolimus for renal angiomyolipoma in tuberous sclerosis. *Lancet* 2013; 6736: 783–5.
 40. Krueger D a, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr. Neurol* 2013; 49: 255–65.