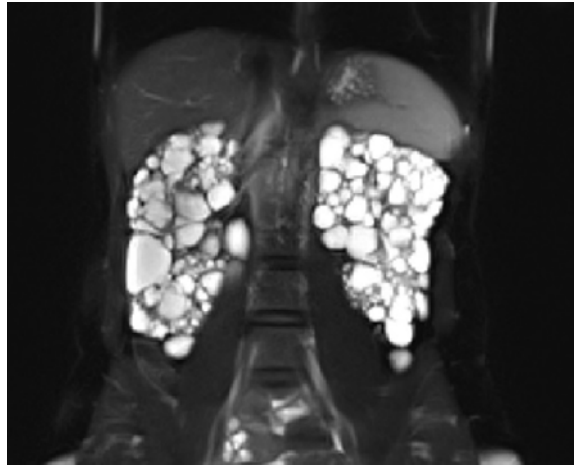


symptomy TSC souhrnně označované jako TAND (TSC-Associated Neuropsychiatric Disorder) tj. epilepsie, mentální retardace, autismus apod. Dále bývají postiženy plíce (plicní lymphangiomyomatóza), kůže (faciální angiofibromy – adenoma sebaceum, suba periunguální fibromy, hypomelanotické makuly, šagrénové skvrny) a srdce (rhabdomyom). U 50–80 % nemocných s tuberózní sklerózou nacházíme renální angiomyolipomy (často multifokální a bilaterální) a přibližně u poloviny cystické postižení ledvin (18, 22). U pacientů s TSC nacházíme jak klasické, tak vzácně i potencionálně maligní epiteloidní angiomyolipomy, jejichž incidence je u pacientů s TSC vyšší než u běžné populace. Navzdory benignímu chování angiomyolipomů mohou problémy činit lokální symptomy u velkých lézí, riziko vzniku renálního selhání a ruptury s následným až život ohrožujícím krvácením. Vaskulární složka angiomyolipomu často obsahuje cévní aneuryzmata, riziko ruptury a následné hemoragie se významně zvyšuje u aneuryzmat větších než 5 mm a u lézí nad 4 cm (22). Renální karcinom vzniká u 2–4 % pacientů s tuberózní sklerózou, průměrný věk diagnózy RCC u TSC pacientů je 28 let (23). Histologicky se může jednat o renální karcinom s hladkosvalovým stromatem, onkocytom, chromofobní renální karcinom nebo eosinofilní, solidní a cystický RCC (ESC RCC) (18, 24, 25). ESC RCC je nedávno popsána jednotka, která většinou vzniká sporadicky, ale přibližně v 10 % případů se vyskytuje právě u pacientů s TSC (26, 27). Ve srovnání se sporadickým RCC, TSC asociované renální karcinomy mají specifické klinicko-patologické znaky zahrnující mladší věk diagnózy, predominanci ženského pohlaví, vícečetné RCC (synchronní i metachronní), asociaci s angiomyolipomy a indolentní chování (18). Vyšší riziko AML a renálních cyst mají pacienti s onemocněním, které vzniklo de novo, a pacienti s TSC2 mutací (28). Při dispenzarizaci pacientů s TSC je vzhledem k multiorgánovému postižení, podobně jako u syndromu VHL, nutná interdisciplinární spolupráce. Stran renálního postižení je doporučeno provádět MRI břicha v intervalech 1–3 roky se začátkem v době diagnózy TSC. MRI je preferováno před USG pro vyšší senzitivitu záchytu angiomyolipomů s minimálním obsahem tuku a renálního karcinomu (11). AML s malým podílem tukové složky nacházíme asi u třetiny pacientů s TSC,



Obr. 9. MRI, koronární řez. Polycystické ledviny u nemocné s tuberózní sklerózou

Fig. 9. MRI scan, coronal plane. Polycystic kidneys of the patient with tuberous sclerosis

odlišení od renálních tumorů včetně RCC je často možné až na základě provedení biopsie tohoto ložiska. Stran dalšího sledování pacientů s TSC by se měl v pravidelných ročních intervalech kontrolovat krevní tlak a vyšetřovat renální funkce. Mezi indikace k chirurgickému výkonu patří významné retroperitoneální krvácení, lokální symptomy (perzistující bolest) a suspektní přítomnost renálního karcinomu. Opakované resekce renálních angiomyolipomů jsou nahrazovány embolizací přívodných cév.

Inaktivace genu TSC vede ke zvýšení exprese savčího receptoru rapamycinové dráhy. Bylo zjištěno, že deriváty rapamycinu – mTOR inhibitory (everolimus, sirolimus) – mají inhibiční účinek na produkci VEGF, růst nádoru a angiogenezi (29, 30, 31). Byla provedena mezinárodní, dvojitě zaslepená studie (EXIST II), která prokázala významné snížení objemu nádoru – v průměru po osmiměsíčním podávání everolimu došlo u 42 % pacientů (33/79) k více než 50% zmenšení objemu angiomyolipomů (32, 33, 34). V roce 2017 vyšel update studie EXIST II, jehož cílem bylo zhodnotit efekt a eventuální rizika a nežádoucí účinky dlouhodobé terapie mTOR inhibitory. Výsledkem této studie bylo, že čtyřleté používání everolimu zabraňuje zvětšování angiomyolipomů ledvin nebo tento proces zpomaluje, zabraňuje poklesu renální funkce, snižuje nutnost invazivních výkonů a je relativně bezpečné (33). mTOR inhibitory jsou schváleny k léčbě dospělých