

Návrh postupu při časně diagnostice tuberózní sklerózy (TSC) a sledováním dětí s prenatálním nebo perinatálním nálezem rhabdomyomu srdce

**Bořivoj Petrák ¹, Pavel Kršek ¹, Miroslav Mamiňák ¹, Marcela Dvořáková ²,
Blanka Prosová ², Markéta Vlčková ³, Viktor Tomek ⁴**

¹ Klinika dětské neurologie, 2.LF UK a FN Motol, Praha

² Klinika zobrazovacích metod, 2.LF UK a FN Motol, Praha

³ Ústav biologie a lidské genetiky, 2.LF UK a FN Motol, Praha

⁴ Dětské Kardiocentrum, 2.LF UK a FN Motol, Praha

Ostrava 29.5.- 31.5.2024



Tuberózní skleróza (Tuberous Sclerosis Complex, TSC)

Patří do skupiny neurokutánních onemocnění

Onemocnění poprvé popsal dr.D.M.Bourneville (1880)

Multiorgánové postižení (nervový systém, kůže, oko, orgány)

AD dědičnost, nové mutace 60%- 80%,
s velkou variabilitou obrazu

Incidence u novorozenců 1:6 000-10 000

Prevalence v Evropě 1:11300-25000

TSC má 2 typy:

TSC typ 1 (TSC1) - chromozom 9q34.3, hamartin

TSC typ 2 (TSC2) - chromozom 16p13.3, tuberin

komplex hamartin-tuberin, tlumí aktivitu m-TOR

komplexu, vliv na stabilizaci cytoskeletu, tvar buňky, vliv na buněčný růst a proliferaci.

Diagnostická kritéria TSC

1908 **Vogtova triada** – epilepsie, mentální retardace, adenoma sebaceum

1979 **Gomez et al.** – 3 skupiny dg. příznaků – primary (6), secondary (10), tertiary (11) features

1998 **Roach et al.** – 2 skupiny dg.příznaků – hlavní/major (11) a vedlejší/minor (9)

2013 **Northrup et al.** – **A)** Genetická diagnostika a **B)** Klinické příznaky:
2 skupiny dg.příznaků – hlavní (11) a vedlejší (6)

Poslední revize diagnostických kritérií v roce 2021

2021 **Northrup et al.**

A) Genetická diagnostika - DNA analýza TSC1, TSC2 genu

B) Klinické příznaky: hlavní (11) a vedlejší (7)

Diagnostická kritéria TSC

Poslední revize diagnostických kritérií v roce 2021 (Northrup et al. 2021)

A) Genetická diagnostika - DNA analýza TSC1, TSC2 genu

B) Klinické příznaky rozděleny na **hlavní/major (11)** a **vedlejší/minor (7)**

Jistá diagnóza TSC

A) Genetická – nález patologické varianty v genu TSC1 nebo TSC2, která je jasně spojena s dg.TSC.

B) Klinické stanovení - **dva hlavní příznaky, nebo jeden hlavní a dva vedlejší příznaky**

Možná diagnosa TSC - jeden hlavní nebo dva a více vedlejších příznaků

A) Genetická diagnostická kritéria TSC

Identifikace patologické varianty buď TSC1 nebo TSC2 genu v DNA z běžné zdravé tkáně je dostatečná pro jasné stanovení diagnózy tuberózní sklerózy (TSC). **Patologická varianta** je definována jako mutace, která **jasně ruší funkci proteinů TSC1 nebo TSC2** (např. mutace s posunem čtecího rámce nebo nonsense mutace), **ruší syntézu proteinů** (např. velká delece) nebo **missence mutace, jejíž vliv na funkci proteinů byl stanoven funkčním vyšetřením** (www.lovd.nl/TSC1, www.lovd.nl/TSC2).

Ostatní varianty TSC1 nebo TSC2 genu, jejichž vliv na funkci genu je méně jistý, nemají povahu diagnostického kritéria pro stanovení diagnózy TSC. **Současně je třeba počítat s tím, že 10% až 15 % pacientů s TSC nemá běžně užívanými genetickými testy prokázanou mutaci TSC genu. Tento normální náleznale nevyklučuje možnost diagnózy TSC a nemá žádný vliv na užití klinických diagnostických kritérií pro diagnostiku TSC**

Klinická diagnostická kritéria TSC

s nálezy v prenatálním/perinatálním období, které umožní časnou diagnostiku TSC.

Hlavní příznaky

1. Hypomelanotické makuly na kůži (3 a více, minimálně 5mm v průměru)
2. Angiofibromy (3 a více) nebo fibrózní ložisko/plaka na hlavě
3. Fibromy kolem nehtů (2 a více)
4. Šagrénová kůže (shagreen patch)
5. Mnohočetné retinální hamartomy
6. **Mnohočetné kortikální tubery a/nebo radiální migrační linie**
7. **Subependymální noduly (2 a více)**
8. **Subependymální obrovskobuněčný astrocytom (SEGA)**
9. **Rhabdomyom srdce** - nejčasnější příznak TSC, od 20.týdne gravidity.
10. Lymfangioleiomyomatosa plic (LAM) *
11. Angiomyolipomy ledvin (2 a více) *

Klinická diagnostická kritéria TSC

s nálezy v prenatálním/perinatálním období

a v časném kojeneckém věku, které umožní časnou diagnostiku TSC.

Vedlejší příznaky

1. Kožní léze charakteru „confetti“
2. Důlky/prohlubně v zubní sklovině (3 a více)
3. Fibromy v dutině ústní (2 a více)
4. Achromatické skvrny na retině.
5. **Mnohočetné cysty ledvin**
6. Hamartomy lokalizované mimo ledviny
7. Sklerotické kostní léze

Cíl této studie: **Návrh postupu při časné diagnostice TSC sledováním dětí s prenatálně nebo perinatálně nalezeným CR.**

Časné diagnostické příznaky TSC, které se manifestují v prenatálním nebo perinatálním období života pacienta, umožní **časné stanovení diagnózy TSC** a následného **rozvoje epilepsie**— a její časně léčby. Pacienta tak chráníme před rychlým rozvojem **epileptické encefalopatie**.

Neurologická rizika TSC: epilepsie (uváděno riziko 72-90%) , mentální retardace, autismus, ADD/ ADHD syndrom, subependymální obrovskobuněčný astrocytom (SEGA), obstrukční hydrocefalus.

Metodika a sledovaný soubor

- Od roku 2000 máme vlastní schéma pro prenatální nebo perinatální sledování dětí s CR.
- Úprava některých parametrů sledování dětí s CR podle mezinárodní studie EPISTOP (mezinárodní multicentrická studie 3-2014 až 10-2018).
- V období 1-2019 až 1-2024 (po ukončení studie EPISTOP) byl na Klinice dětské neurologie FNM a Dětském kardiocentru FNM sledován soubor 14 dětí s prenatálním nebo perinatálním nálezem CR.

Návrh schématu postupu při sledování plodů/novorozenců s CR I)

A) Nález CR prenatálně

- 1) **fetální ECHO-kardiografie** - sledování hemodynamiky, arytmie, opakování vyšetření se sledováním plodu, rozvaha postupu a terapie.
- 2) **naplánovat porod** – velká nemocnice s neonatologickým pracovištěm s novorozeneckou JIP, dětské kardiologické pracoviště, dětské neurologické pracoviště, možnost MRI v celkové anestezii, UZ diagnostika.
- 3) **rozhovor kardiologa s rodinou** – informace dle charakteru nálezu, včetně informace o riziku diagnózy TSC
- 4) **kontakt rodiny s genetikem** – prenatální diagnostika, postnatální vyšetření.
- 5) **kontakt rodiny s dětským neurologem**, který se bude o dítě starat od novorozeneckého věku – informace o riziku TSC, informace o možnosti fetálního MRI mozku (s tím, že MRI mozku ve 3 měsících budeme opakovat pro přesnější lokalizaci tuberů, vzácně ke zhodnocení dynamiky SEGA)

Návrh schématu postupu při sledování plodů/novorozenců s CR II)

B) Nález CR perinatálně

1) **neonatologické pracoviště – JIP**, vyšetření dětským kardiologem , dětským neurologem, transfontanelární UZ vyšetření mozku a UZ ledvin a jater, oční vyšetření – pozadí.

2) **rozhovor kardiologa s rodinou** – informace dle charakteru nálezu, včetně informace o riziku diagnózy TSC, **ECHO-kardiografie** - lokalizace a velikost CR, hemodynamiky, arytmie, plán postupu – terapie (operace, rapamycin/everolimus, antiarytmika, sledování), v případě TSC je častý spontánní regres CR.

3) **rozhovor rodiny s dětským neurologem**, nejlépe s tím, který se bude o dítě starat od novorozeneckého věku – informace o riziku TSC a charakteru této diagnózy, EEG, transfontanelární UZ mozku jako základní screening (většina vyšetření je ale falešně negativní z hlediska příznaků TSC), informace o plánu MRI mozku v celkové anestezii do 3 měsíců věku. Informace o plánu dalšího sledování dětským neurologem

4) **kontakt rodiny s genetikem** – molekulárně genetické vyšetření genů *TSC1*, *TSC2*.

Návrh schématu postupu při sledování plodů/novorozenců s CR III)

C) Postup při neurologickém sledování v kojeneckém a batolecím věku a později

1) frekvence neurologických kontrol podle manifestace epilepsie:

a) bez/do nálezů epilepsie: - v období 0 – 6 měsíců věku kontroly dětským neurologem jednou měsíčně + vždy

EEG.

- v období 7 – 12 měsíců věku kontroly dětským neurologem jednou za 2 měsíce + vždy

EEG.

- v období 1 – 3 let věku kontroly dětským neurologem jednou za 6 měsíců + vždy EEG.

- dále dle potřeby, většinou jednou ročně.

b) po manifestaci epilepsie – individuální frekvence kontrol dle klinické potřeby pacienta, dle kompenzace epileptických záchvatů a kvality psychomotorického vývoje. Při dobré kompenzaci epilepsie kontroly jednou za 6-12 měsíců +EEG.

2) frekvence MRI mozku – jednou za 2 roky, resp. dle přítomnosti SEGAs.

3) frekvence očního vyšetření – dle nálezů na MRI mozku, jednou ročně , při SEGAs jednou za 6-12 měsíců.

Hamartomy na očním pozadí většinou bez poruchy zraku.

Návrh schématu postupu při sledování plodů/novorozenců s CR IV)

D) Postup při sledování dalšími specialisty

- 1) **sledování kardiologem** – dle klinického stavu, dynamiky změn CR/ jejich spontánního regresu a především podle přítomnosti **arytmie**.
- 2) **sledování klinickým psychologem** – první vyšetření časně, do 3.roku života, se zaměřením na **mentální kvality, PAS**, kvalitu vývoje řeči, SPU, **ADD a ADHD syndrom**. Dle potřeby **péče dětského psychiatra**.
- 3) **sledování nefrologem** – **polycystóza ledvin** může být (velmi vzácně) již pre/perinatálně (TSC2), **angiomyolipomy** ledvin (i jater) se manifestují později (TSC1 i TSC2). Frekvence UZ ledvin a jater dle klinické potřeby, ale většinou do puberty jednou za 2 roky, dále jednou ročně. Častá výrazná progresse postižení ledvin (méně jater), zvl. v časně dospělosti.
- 4) **spolupráce s logopedem**
- 5) **spolupráce s pedagogicko-psychologickou poradnou a školou.**

Výsledky (1-2019 – 1-2024)

Sledováno 14 dětí (7 chlapců, 7 děvčat) s nálezem CR, prům.věku 3 roky 1 měs.

- prenatalně 10/14 (71%)
- perinatálně 4/14 (29%)
- solitární 2/14 (14%)
- vícečetné 12/14 (86%)
- rizikové **hemodynamicky** – kardiochirurgický výkon 2/14 (14%)
 - terapie rapamycinem 1/14 (7%)
- rozvoj **poruchy srdečního rytmu** – antiarytmika 8/14 (57%)
- všechny děti dlouhodobě sledovány kardiologem, **spontánní regres CR**

Stanovení diagnózy TSC: 11/14, 79%

- fetální MRI mozku 1/14, 11%
- časné MRI mozku do 3 měsíců věku 14/14, 100%
- **TSC1** 1/11 (9%), **TSC2** 8/11 (72%), **TSC-mozaika (?)** 2/11 (19%)

Rozvoj **epilepsie** 7/11 (64%) - rozvoj epilepsie převážně do 1 roku věku.

Závěry I:

- 1) Při prenatálním nebo perinatálním nálezu CR musí proběhnout vyšetření z hlediska rizik TSC. Úspěšnost časné diagnostiky TSC je vysoká.
- 2) Nutné je provedení fetální ECHO-kardiografie, výhodné je doplnění fetálního MRI mozku.
- 3) Je třeba připravit porod (prenatální CR) nebo zajistit překlad novorozence (perinatální CR) do zařízení, které poskytne možnost akutní péče neonatologické, kardiologické, neurologické. Důvody postupu je třeba probrat již prenatálně (nebo co nejdříve perinatálně) s rodiči.
- 4) Sledování dětským neurologem je doporučeno od novorozeneckého věku podle zde předloženého plánu postupu – včetně pomocných vyšetření (MRI mozku, EEG, oční vyšetření). Vše s cílem co nejvíce pozitivně ovlivnit rizika rozvoje epileptické encefalopatie.

Závěry II:

- 5) Navrhujeme, aby zde doporučený postup byl zvažován jako **metodický pokyn Dětské neurologické společnosti ČLS JEP**. To umožní koordinovat postup jednotlivých dětských neurologických pracovišť a charakter jejich spolupráce s gynekology, porodníky, neonatologym a kardiologym **v rámci diagnostiky TSC a časného zachytu rozvoje epilepsie**.
- 6) Doporučený postup bude nabídnut k publikování v některém z našich českých odborných časopisů.
- 7) Možná bude v budoucnu třeba velmi časná diagnostika TSC i z jiných terapeutických důvodů???

Děkuji za pozornost