

ISBN: 978-80-87339-18-3

EVENT REPORT

ODBORNÁ KONFERENCE

ZPRÁVA PRO ODBORNÍKY VE ZDRAVOTNICTVÍ

„TUBERÓZNÍ SKLERÓZA - POKROKY V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ“

**ODBORNÁ KONFERENCE POŘADANÁ
KLINIKOU NEFROLOGIE INSTITUTU KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY
VE SPOLUPRÁCI S 1. LÉKAŘSKOU FAKULTOU UNIVERZITY KARLOVY A ČESKOU NEFROLOGICKOU SPOLEČNOSTÍ**

ER PROGRAM

„TUBERÓZNÍ SKLERÓZA – POKROKY V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ“

ODBORNÁ KONFERENCE KONANÁ DNE 11. 2. 2015
V INSTITUTU KLINICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY V PRAZE

prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.

Vzácná onemocnění v evropském kontextu

doc. RNDr. Radek Vrtěl, Ph.D.

TSC – genetický podklad onemocnění a současná DNA diagnostika

MUDr. Bořivoj Petrák

Manifestace TSC – diagnostická kritéria

prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

IKEM – mTOR inhibice po transplantaci ledviny

MUDr. Karel Zitterbart, Ph.D.

mTOR inhibice u nádorů spojených s tuberózní sklerózou:
zkušenost z pracoviště pediatrické onkologie v Brně

doc. MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., FRCS

TSC – renální postižení a možnosti chirurgické léčby

MUDr. Marek Novotný

TSC – renální postižení a možnosti konzervativní léčby

TUBERÓZNÍ SKLERÓZA - POKROKY V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ

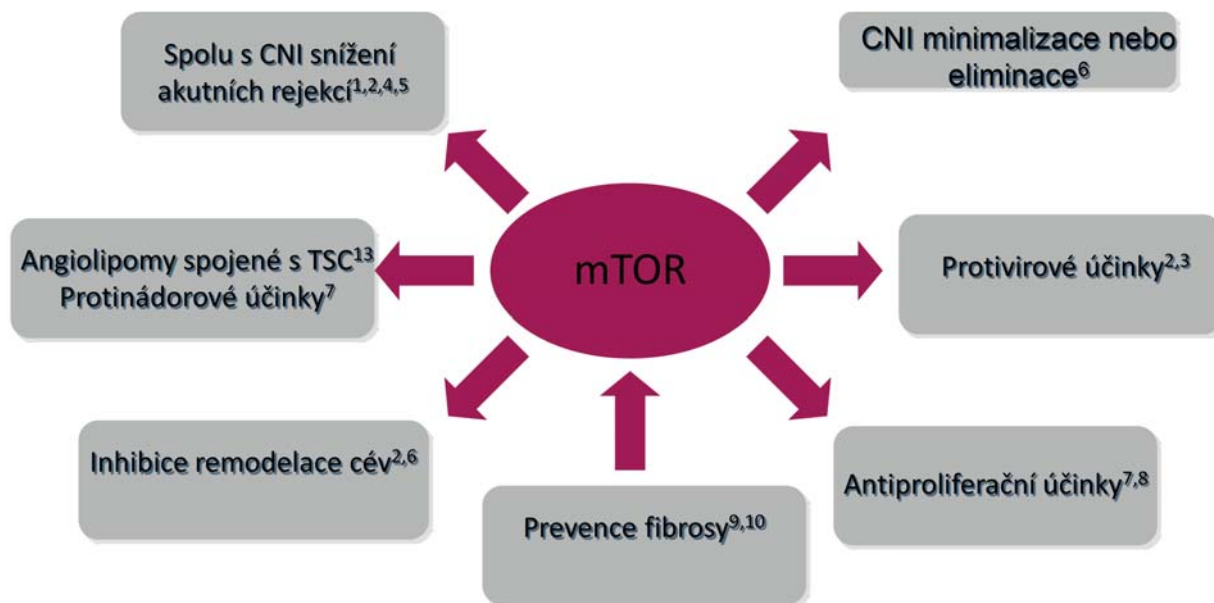
ODBORNÁ KONFERENCE A 1. PARTNERSKÝ DEN ČNS

Dne 11. února 2015 se v prostorách kongresového sálu IKEMu konal 1. partnerský den České nefrologické společnosti organizovaný Klinikou nefrologie IKEMu a zaměřený na problematiku vzácného dědičného onemocnění – komplexu tuberózní sklerózy.

Ve svém úvodním slovu upozornil **prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.**, na nutnost mezioborové spolupráce při léčbě tohoto onemocnění a na smutný fakt, že významná část pacientů, se kterými lékaři na Klinice nefrologie IKEMu přicházejí do kontaktu, se dozvídá svou

diagnózu až v dospělém věku, a to nezářídka současně s diagnózou selhání ledvin.

Využití mTOR inhibitorů



1. Pascual J. Transplantation 2005;79(Suppl9):S76–S79; **2.** Eisen H, et al. N Engl J Med 2003;349:847–58; **3.** Vitko S, et al. Am J Transplant 2005;5:2521–30; **4.** Tedesco-Silva H, et al. Transpl Int 2007;20:27–36; **5.** Nashan B, et al. Transplantation 2004;78:1332–40; **6.** Nashan B. Transplant Proc 2001;33:3215–20; **7.** Majewski M, et al. Transplantation 2003;75:1710–7; **8.** Schuler W, et al. Transplantation 1997;64:36–42; **9.** Viklický O, et al. Transplantation 2000;96:497–502; **10.** Koch M, et al. Transplantation 2007;83:498–505; **11.** Andrés V, et al. Nephrol Dial Transplant 2006;21(Suppl3):iii14–7; **12.** Pascual J, et al. Nephrol Dial Transplant 2006;21(Suppl3):iii38–41; **13.** Bissler JJ, et al. Lancet 2013;381:817–824.



prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., FN Motol

První přednášky se ujal



**prof. MUDr.
Milan Macek,
DrSc.,**

přednosta Ústavu biologie a lékařské genetiky FN Motol a 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, který prezentoval sdělení na téma vzácných onemocnění v evropském kontextu. Vzácné onemocnění je definováno především prevalencí nižší než 1 osoba na 2 000 jedinců a až v 80 % případů se jedná o onemocnění dědičné. Odhaduje se, že existuje cca 5 000 klinických jednotek, které je možné do této kategorie zařadit, přičemž v mezinárodní klasifikaci nemocí je zahrnuto pouze 200 nejčastějších z nich. Ačkoli se jedná o onemocnění spadající prakticky do všech oborů medicíny, spojují je určité společné charakteristiky a problémy při jejich diagnostice a léčbě, zejména nedostatek zkušeností nutných pro

rozpoznání vzácného onemocnění a jeho náležitou léčbu. Je doporučeno, aby léčba těchto onemocnění probíhala ve specializovaném centru s možností konzultace multidisciplinárního týmu odborníků a v neposlední řadě s možností nést relativně vysoké finanční náklady spojené s léčbou.

Nezbytná je spolupráce s patientskými organizacemi. Zastřešující organizací v evropském kontextu je EURORDIS.org., která zpracovává data ohledně kvality péče o pacienty se vzácnými onemocněními poskytnutá od jednotlivých patientských organizací. Kvalita péče o pacienty se vzácným onemocněním do značné míry odráží kvalitu celého zdravotního systému dané země. V rámci České republiky tuto roli plní Česká asociace pro vzácná onemocnění (www.vzacna-onemocneni.cz), která vznikla před několika lety a sdružuje většinu ostatních patientských sdružení pro vzácná onemocnění a zajišťuje návaznost na aktivity EURORDIS. Česká republika v roce 2009 přijala doporučení Rady EU v oblasti vzácných onemocnění, které vedlo k vytvoření Národní strategie pro vzácná onemocnění (2010-2020), dále prvního (2012-2014) a druhého (2015-2017) Národního akčního plánu pro vzácná onemocnění v souladu s příslušnými usneseními vlády České republiky. To vedlo k vytvoření čtyř center vysoce specializované péče pro pacienty s cystickou fibrózou, dále centra pro léčbu dědičných metabolických poruch a centra pro léčbu *epidermolysis bullosa*, včetně vzniku Národního koordinačního centra pro vzácná

onemocnění ve FN Motol.

Vzhledem k omezeným možnostem léčby je potřeba podporovat vývoj a dostupnost léčivých přípravků pro léčbu vzácných onemocnění (tzv. orphan drugs). Pro farmaceutické firmy nejsou za běžných okolností léky pro léčbu vzácných onemocnění atraktivní, proto Evropská léková agentura vydává v určitých případech možnost desetileté výlučnosti na trhu, která by mohla v mnoha případech náklady na uvedení na trh kompenzovat. V České republice legislativa zabývající se uvedením léků pro vzácná onemocnění na trh stále chybí a často dochází k významné prodlevě mezi registrací a rozhodnutím o úhradě (tj. více než 2 roky).

Informace o vzácných onemocněních je možné vyhledávat v databázi Orpha.net. Lze zde nalézt řadu doporučení od diagnostiky až po specifické postupy v případě přijetí na jednotku intenzivní péče u daných vzácných onemocnění. Dále jsou zde kontakty na společnosti, patientské organizace a informace o aktuálně probíhajících klinických studiích.



doc. RNDr. Radek Vrtěl, Ph.D., FN Olomouc

Jako druhý řečník vystoupil

**doc. RNDr.
Radek Vrtěl,
Ph.D.,**

specialista na molekulárně genetickou problematiku komplexu tuberózní sklerózy z Fakultní nemocnice Olomouc.

Komplex tuberózní sklerózy je autozomálně dominantně dědičné onemocnění s prevalencí cca 1:10 000 osob, přičemž za 50-80 % případů jsou zodpovědné mutace *de novo*. Jedná se o mutace v jednom ze dvou tumor supresorových genů *TSC 1/TSC 2*, jejichž poškození vede k poruše buněčného růstu, migrace, diferenciaci a organizaci. Z tohoto důvodu dochází ke tvorbě hamartomů, potenciálně v jakémkoli orgánovém systému.

Gen *TSC 1* umístěný na chromozomu 9 je tvořen 23 exony, s délkou genomové DNA při-

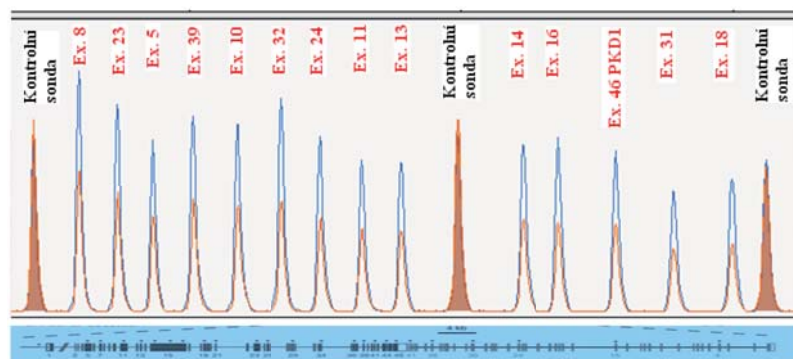
bližně 50 kb kóduje protein hamartin. Gen *TSC 2* umístěný na chromozomu 16 je tvořen 41 exony, s délkou genomové DNA přibližně 50 kb kóduje protein tuberin. Hamartin a tuberin tvoří funkční intracelulární komplex, který integruje signály z mnoha buněčných drah nesoucích informaci o stavu nutriční, působení růstových faktorů, hypoxie, oxidačního stresu atd. v organismu. Tuberin hydrolyzou GTP na proteínu Rheb tlumí stimulaci mTOR kinázy aktivující dále translaci.

Význam molekulárně genetického vyšetření spočívá nejen v možnosti potvrdit suspektní klinickou diagnózu, ale také nabídnout nemocným genetickou konzultaci ohledně dalšího možného výskytu, prenatální diagnostiku onemocnění a do budoucna snad i odhadnout fenotypový projev a poskytnout personalizovanou léčbu. Genetické vyšetření u komplexu tuberózní sklerózy je velmi náročné. Je třeba vyšetřit dva velké geny, přičemž existuje značný počet a různé typy kauzálních mutací (dosud bylo publikováno 165 různých mutací v genu *TSC 1* a 1 019 mutací v genu *TSC 2*).

Řada pacientů je klinicky prakticky asymptomatických, somatický mozaicismus se vyskytuje u 10-25% pacientů a gonadální mozaicismus u 2-10% všech osob.

V Olomouci byly za období posledních šesti let vyšetřeny vzorky 98 pacientů. Kauzální mutace byla nalezena u 87 osob (v 64 případech mutace *TSC 2*, ve 23 případech mutace v *TSC 1*). Bylo nalezeno 29 dosud nepublikovaných mutací, přičemž je možno pomocí predikčních programů určit pravděpodobný patogenetický potenciál takto nově popsané mutace. Jako novinku nabízí olomoucká laboratoř techniku masivního paralelního sekvenování (next generation sequencing, NGS), která by měla zvýšit počet a zkrátit celkovou dobu vyšetření, což pro kliniky zajistí flexibilnější spolupráci zejména v případech nutnosti rychlé prenatální či preimplantační diagnostiky.

MLPA záchyt delece celého *TSC 2* a přilehlé části *PKD 1*





MUDr. Bořivoj Petrák, FN Motol

Přednášku na téma diagnostických kritérií a manifestace komplexu tuberózní sklerózy nabídl posluchačům



**MUDr.
Bořivoj Petrák,
CSc.,**

z Kliniky dětské neurologie 2. LF UK, zakládající osobnost občanského sdružení Slymak.cz, věnujícího se tomuto onemocnění. MUDr. Petrák má dlouholeté klinické zkušenosti na poli péče o děti s komplexem tuberózní sklerózy.

Historicky je komplex tuberózní sklerózy řazen například spolu s neurofibromatózou typu I a morbus von Hippel-Lindau do skupiny tzv. neurokutánních syndromů neboli fakomatóz. Jedná se o dědičná onemocnění, která spojuje porucha diferenciace všech zárodečných listů, především neuroektodermu. Komplex tuberózní sklerózy je

druhý nejčastější neurokutánní syndrom. Poprvé byl popsán koncem 19. století francouzským lékařem Dr. Bournevillem, který pozoroval u svého mentálně retardovaného pacienta při pitvě bramborům podobné hrboly v tkáni mozku. V současné době se diagnóza komplexu tuberózní sklerózy zakládá na nálezů klinických znaků rozdělených do dvou skupin diagnostických kritérií – tzv. majoritních a minoritních. Při nálezů dvou hlavních, nebo jednoho hlavního a dvou vedlejších diagnostických kritérií lze stanovit jistou diagnózu komplexu tuberózní sklerózy. Je však vhodné pracovat spíše s hlavními příznaky a pro klinickou potřebu má větší vypovídací hodnotu, pokud se podaří nalézt dva klinické nálezy z různých orgánových systémů. Do skupiny majoritních znaků spadá 11 typů postižení, které se manifestují v odlišném věku pacienta.

Mezi hlavní diagnostické znaky, které můžeme pozorovat na kůži, se řadí hypomelantické makuly, angiomyofibromy v obličeji, fibromy nehtového lůžka a tzv. šagrénová kůže (epidermální névus) v lumbální oblasti. Postižení kůže se rozvíjí nejčastěji v dětství a dospívání. Při vyšetření očního pozadí lze nalézt mnohočetné retinální nodulární hamartomy, které mohou limitovat zrak nemocných. Významné je dále postižení centrálního nervového systému, kde se nalézají mnohočetné tubery kůry – okrsky mozkové kůry s porušenou architektonikou a možnou epileptogenní aktivitou. Ve výstelce mozkových komor lze nalézt

subependymální noduly a subependymální obrovskobuněčné astrocytomy, tyto mohou svým růstem blokovat drenáž mozkomíšního moku a vést k hydrocefalu.

Prenatálně je možno u pacientů nalézt rhabdomyom srdce, nálezy vícečetného rhabdomyomu srdce je pro komplex tuberózní sklerózy vysoce patognomonický. Lymfangioleiomyomatóza plic se vyskytuje prakticky pouze u dospělých žen. Především pro dospělý věk je významné postižení ledvin, mezi majoritní znaky se řadí nález renálních angiomyolipomů, mezi minoritní znaky pak renální cysty.

V závěru přednášky byl zdůrazněn přínos časného zachytu pacientů, což dává možnost pokusit se ovlivnit zejména postižení epilepsií a možný dopad na duševní zdraví pacientů.



prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Poslední přednáška prvního bloku v podání

**prof. MUDr.
Ondřeje
Viklického,
CSc.,**

z Kliniky nefrologie IKEMu byla věnována problematice mTOR inhibitorů v léčbě pacientů po transplantaci ledviny. Ač se jedná o téma zdánlivě nesouvisející, je možno ze zkušeností získaných u této skupiny nemocných těžit i v případě pacientů s komplexem tuberozní sklerózy.

V animálních experimentech se mTOR inhibitory používaly již od poloviny 90. let a v klinické praxi přibližně od roku 2000. V současné době se používají nejvíce dvě látky – *sirolimus* a *everolimus*. Jedná se o preparáty se silnými antiproliferativními účinky (včetně účinků protinádorových), což je předpokladem pro jejich širší využití.

Mezi jejich nejčastější vedlejší účinky však patří kožní a slizniční léze, proteinurie, myelotoxicita a prodloužené hojení operačních ran.

V transplantologii bylo testováno použití mTOR inhibitorů jak těsně po transplantaci v kombinaci s dalšími imunosupresivy, tak opožděně, kdy byla nemocným léčba změněna na mTOR inhibitory.

Je prokázáno, že ve srovnání s inhibitory kalcinerinu vede použití mTOR inhibitorů jako základních imunosupresiv k větší pravděpodobnosti akutní rejekce, a to až 40 % během jednoho roku.

Dále byla studována možnost změny inhibitoru kalcineurinu za mTOR inhibitor půl roku po transplantaci, tato změna vedla ke staticky významnému vzestupu glomerulární filtrace až o 10 ml/s, nicméně bylo prokázáno vyšší riziko tvorby HLA protilátek, a tedy chronické rejekce.

V současné době probíhá studie zkoumající účinek kombinovaného podávání kalcineurinových inhibitorů a mTOR inhibitorů. Tato kombinace je pro svou vysokou nefrotoxicitu v nynější době vyhrazena pro pacienty s jinak nezvladatelnou rejekcí.

Nasazení mTOR inhibitorů je třeba vždy pečlivě zvážit, posoudit renální funkci, proteinurii a celkový stav metabolismu pacienta. Přestože jsou mTOR inhibitory samy o sobě poměrně slabá imunosupresiva, jejich antiproliferativní účinky jsou

nadějí pro pacienty s některými typy nádorů a doufejme, že i pro pacienty s komplexem tuberozní sklerózy neindikované k chirurgickému řešení.



MUDr. Karel Zitterbart, Ph.D., FN Brno

Druhý blok přednášek zahájil



MUDr. Karel Zitterbart, Ph.D.,

z Kliniky dětské onkologie FN Brno. Přednáška byla zaměřena na problematiku nádorů CNS u dětí trpících komplexem tuberózní sklerózy.

V dětské populaci se primární nádory CNS vyskytují relativně

častěji (20-30 % z celého spektra malignit) než v populaci dospělé. Nejčastěji se jedná o gliomy s nízkým stupněm malignity. Ročně v ČR onemocní nádorem mozku asi 90 dětí a objeví se asi jeden až dva nové případy subependymálního obrovskobuněčného astrocytomy vyžadujícího terapeutický zásah.

Gliomy s nízkým stupněm malignity jsou relativně dobře léčitelné neurochirurgickými metodami a celkové přežití dětí s těmito tumory dosahuje více než 70 %.

S komplexem tuberózní sklerózy je nejčastěji (až u 1/5 pacientů) asociován nálezn obrovskobuněčného subependymálního astrocytomy (SEGA), vzácně lze nalézt neuroendokrinní tumory a chordomy baze lební. Subependymální obrovskobuněčné astrocytomy mohou v případě růstu vést k obstrukci drenáže mozkomíšního moku a k rozvoji syndromu nitrolební hypertenze.

Až donedávna bylo možno pacientům nabídnout výhradně neurochirurgické řešení, které ovšem zejména v případě hluboko

uložených tumorů představuje pro pacienta nezanedbatelné riziko. Nyní existují důkazy již i z placebem kontrolované dlouhodobé studie fáze III (EXIST-1), prokazující možnost dosáhnout zmenšení objemu SEGA podáváním mTOR inhibitorů. Léčebného účinku, tedy zmenšení objemu tumoru o 30-60 %, se daří dosáhnout asi u 50 % pacientů. Nejčastějšími pozorovanými vedlejšími účinky léčby jsou aftózní stomatitida a poruchy metabolismu lipidů.

Prezentovány byly tři kazuistiky pacientů se subependymálními obrovskobuněčnými astrocytomy. Ve všech případech bylo použitím *everolimu* dosaženo regrese velikosti tumorů se zvladatelnými vedlejšími účinky léčby. V kazuistice chlapce s chordomem klivu se podáváním *everolimu* podařilo dosáhnout stabilizace onemocnění. Kazuistika dívky popisovala léčbu mTOR inhibitorem při *TSC 2/PKD 1* delecčním syndromu. V rámci výzkumné činnosti je na brněnské klinice také studován vliv podávání mTOR inhibitoru na množství regulačních T-lymfocytů.

Případ 1 - pokračující léčebná odpověď



Zlepšení kožního postižení | Mírná regrese AML ledvin | Toxicita maximálně gr 2: stomatitida; mukoadhezivní pasta s kortikoidy



doc. MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., FRCS, IKEM

Problematiku pacientů s komplexem tuberózní sklerózy z perspektivy transplantačního chirurga představil

doc. MUDr. Jiří Froněk, Ph.D., FRCS,

přednosta Kliniky transplantační chirurgie IKEMu. Ve svém sdělení se zaměřil především na otázku renálních angiomyolipomů, nejčastěji se vyskytujících patologických novotvarů ledvin pacientů s TSC.

Renální angiomyolipomy jsou benigní mezenchymální tumory s prevalencí asi 0,1-0,2 % osob, s převahou výskytu u žen. Až v 80-90 % případů se jedná o sporadicky se vyskytující tumory. Vícečetné angiomyolipomy jsou typické právě pro komplex tuberózní sklerózy.

Symptomatologie je často dlouho nemá. Častými příznaky jsou

bolesti v bedrech, hmatná nádorová masa v dutině břišní nebo hematurie. V případě větších rozměrů nádorů pak útlakový syndrom s trávicími obtížemi, nauzeou a zvracením.

Významným problémem je riziko krvácení, nezřídka mají pacienti zkušenosti s opakovanými epizodami. Riziko krvácení stoupá s rostoucí velikostí tumoru a při rozměru nad čtyři cm je více než 50%. Při CT vyšetření je angiomyolipom charakterizován jako hypoechoenní, nehomogenní, většinou dobře ohraničené ložisko. Ne vždy je možné povahu tumoru ze zobrazovacího vyšetření přesně určit.

Terapeutický přístup je volen individuálně dle rozměrů a anamnézy předchozích obtíží. Základem je pravidelné sledování, u menších, klinicky asymptomatických tumorů do čtyř cm (některé práce uvádějí až osm cm) lze volit konzervativní postup. Jednou z metod ošetření může být selektivní embolizace, jejíž výhodou je menší invazivnost, na druhou stranu embolizace nemusí být kompletní a nález může recidivovat.

Chirurgické resekce angiomyo-

lipomů bývají často pro fragilitu tumorů obtížné, nicméně v řadě případů nevyhnutelné. Je možné volit parciální resekci, případně totální nefrektomii.

Prezentovány byly kazuistiky pacientek ošetřených na Klinice chirurgie IKEMu. U jedné z nich byla zvolena parciální resekce bilaterálních tumorů a při recidivě nálezu pak selektivní embolizace. Ve druhém případě byla pak pro útlakový syndrom při špatné renální funkci indikována bilaterální nefrektomie následovaná úspěšnou transplantací ledviny po zlepšení celkového stavu pacientky. Raritním výkonnem pak byl záchyt angiomyolipomu u žijícího dárce ledviny, kdy se podařilo resekovat sedm cm velký tumor a orgán poté transplantovat.

obrázek





MUDr. Marek Novotný, IKEM

Závěrečnou přednášku celého odpoledne na téma renálního postižení při komplexu tuberózní sklerózy a možností konzervativní léčby přednesl



MUDr. Marek Novotný

z Kliniky nefrologie IKEMu. Renální postižení se vyskytuje až u 85 % nemocných. Nejčastěji, až v 80 % případů, se jedná o angiomyolipomy, cysty se vyskytují asi u 40 % pacientů. Diskutováno je riziko renálního karcinomu, které se pohybuje pravděpodobně mezi 2-4 %. Ve vzácných případech přibližně u dvou % nemocných je komplex tuberózní sklerózy asociován s polycystickou chorobou ledvin.

Klinické příznaky z důvodu renálního postižení se vyskytují pouze u 15 % pacientů, ačkoli je třeba podotknout, že toto číslo

může být vzhledem k obtížnému získání anamnézy u některých pacientů falešně podhodnoceno. Obávaným klinickým příznakem je krvácení z angiomyolipomu, které se vyskytuje až u 10 % všech osob. Pravděpodobnost krvácení roste v závislosti na velikosti angiomyolipomu a u tumorů větších než čtyři cm se vyskytuje až u 50 % pacientů. Dále popisovanými klinickými příznaky jsou bolesti beder a břicha a útlakový syndrom. Renální selhání se vyskytuje pravděpodobně méně než u jednoho % pacientů, významnou příčinou renálního selhání, vedle přestavby parenchymu při základním onemocnění, může být iatrogenní zásah, proto je v současné době preferován co nejkonzervativnější postup při léčbě onemocnění.

V rámci konzervativní léčby renálního postižení při komplexu tuberózní sklerózy je možné pacientům nabídnout antiproliferativní léčbu mTOR inhibitory. Indikována je při nálezů progresujících angiomyolipomů větších než tři cm. V současné době jsou k dispozici data ze čtyř menších studií se *sirolimem*, v sledovaném pacientském souboru celkem 89 osob.

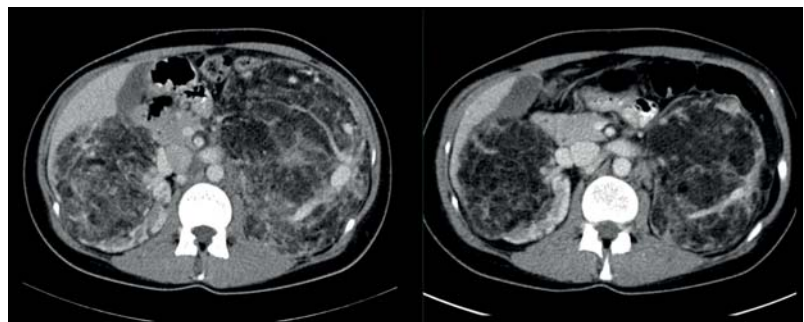
V závislosti na zvolené metodě měření bylo dosaženo zmenšení objemu renálních angiomyolipomů mezi 30-60 %. Lze vycházet také z dat větší mezinárodní, placebem kontrolované studie s *everolimem*, ve které bylo více než 50 % zmenšení objemu renálních angiomyolipomů dosaženo u 42 % osob.

Na Klinice nefrologie IKEMu je v současné době pravidelně sledováno 14 pacientů s komplexem tuberózní sklerózy, tři z nich po úspěšné transplantaci ledviny. Pět pacientů je v současné době léčeno *everolimem*, ve všech případech bez progresu onemocnění. V jednom případě se podařilo díky zmenšení rozměrných angiomyolipomů způsobujících život ohrožující útlakový syndrom ukončit podávání parenterální výživy.

Celé odpoledne bylo ukončeno plenární diskusí, ve které zazněla řada otázek jak z klinické praxe, tak výzkumného charakteru, včetně nezbytnosti centralizace péče o tyto pacienty v České republice.

MUDr. Marek Novotný
Klinika nefrologie, IKEM

Kazuistika - konzervativní terapie



CT snímky ledvin pacientky A. H., v levé části stav z 1. 7. 2011, v pravé části stav z 22. 4. 2013, 13 měsíců po nasazení léčby everolimem, popsána zřetelná regrese objemných angiomyolipomů (snímky z archivu IKEMu, s laskavou pomocí prim. MUDr. Kautznerové).

Fotodokumentace



Předsednictvo



Auditorium



Přednáška MUDr. Marka Novotného

TIRÁŽ

Organizátor konference a vydavatel separátku: We Make Media, s. r. o.

Jednatelka: MUDr. Ivana Kaderková | Adresa: Orlická 9, 130 00 Praha 3, Česká republika

E-mail: info@wemakemedia.cz / www.wemakemedia.cz

Jazyková redaktorka: PhDr. Hana Kaiserová | Zlom a grafická úprava: We Make Media, s. r. o. | ISBN: 978-80-87339-18-3