



Tuberoosiskleroosi

Tuberoosiskleroosi on monimuotoinen vallitsevasti periytyvä oireyhtymä, joka johtuu inaktiivivasta mutaatiosta kasvunrajoitegeenissä. Tauti aiheuttaa useiden eri elinten, kuten ihon, munaisten, sydämen ja keskushermoston, hyvänlaatuisia kasvaimia. Ne häiritsevät elimen toimintaa, mutta vain osalla kasvaimista on merkittävä kasvutaipumus. Taudin ilmentymät tulevat esiin eri iässä. Taudinkuva vaihtelee lähes oireettomasta vaikeaan sairauteen. Kyseessä on tärkeä älyllistä kehitysvammaisuutta ja hoitoresistenttiä epilepsiaa aiheuttava sairaus. Osaa hoitoresistenttiä epilepsiaa sairastavista voidaan auttaa leikkauksella. Tuberoosiskleroosiin liittyvien kasvavien tuumoreiden hoito on muuttumassa, kun on osoitettu, että sirolimuusilla ja sen johdoksilla pystytään hillitsemään niiden kasvua. Tuberoosiskleroosia sairastavan henkilön hoidossa tarvitaan usein monen eri lääketieteen erikoisalan osaamista.

Tuberoosiskleroosin (TS, aikaisemmin käytetty myös nimityksiä Bournevillen tauti, Pringlen tauti ja epiloia) aiheuttaa mutaatio jommassakummassa kahdesta eri kasvunrajoitegeenistä. Tuberoosiskleroosikompleksi 1 -geeni (*TSC1*) sijaitsee kromosomissa 9 (9q34) (Fryer ym. 1987, van Slegtenhorst ym. 1997) ja tuberoosiskleroosikompleksi 2 -geeni (*TSC2*) kromosomissa 16 (16p13) (Kandt ym. 1992, The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium 1993). Molemmat geenit ovat suurikokoisia, ja niiden alueilla tunnetaan satoja eri mutaatioita. Yli 70 %:lla potilaista kyseessä on de novo -mutaatio, jota ei todeta kummallakaan vanhemmalla ja joka on saanut alkunsa jom-

mankumman vanhemman sukusolussa (Jones ym. 1999, Niida ym. 1999, Dabora ym. 2001). *TSC2*-mutaatiot ovat yleisempiä kuin *TSC1*-mutaatiot, ja niiden osuus on suurempi erityisesti de novo -mutaatioista. Mutaatiot jakautuvat melko tasaisesti geenien alueille ilman erityisiä niin sanottuja hotspot-alueita. Noin 10–15 %:lta potilaista ei löydy mutaatiota kummastakaan tunnetusta TSC-geenistä.

Tilastollisesti potilaiden taudinkuvat eroavat toisistaan jonkin verran sen mukaan, kumman geenin mutaatiosta on kyse. Lisäksi vaikutusta on sillä, onko kyseessä uusi vai periytynyt mutaatio. Lievin taudinkuva on potilailla, joilla ei löydy mutaatiota kummastakaan tuberoosiskleroosikompleksigeenistä (Sancak ym. 2005). Oireistojen päällekkäisyys on kuitenkin niin huomattavaa, että tunnetun mutaation perusteella ei voida ennustaa taudinkuvaa tai oireiden vaikeusastetta. Sama mutaatio voi aiheuttaa hyvin erilaisia ongelmia saman perheen eri jäsenille. Ei ole harvinaista, että lapsen diagnoosin yhteydessä diagnosoidaan aikaisemmin tunnistamaton TS vähäoireiselta vanhemmalta.

TSC1-geeni antaa ohjeen hamartiinin ja *TSC2*-geeni tuberiinin koodaukseen. Yhdessä nämä proteiinit muodostavat solunsisäisen tuberoosiskleroosikompleksin (TSC), joka estää mammalian target of rapamycin complex 1:n (mTORC1) aktivoitumista. Kyseessä on keskeinen signaalinvälitysmolekyyli useissa solujen kasvuun, erilaistumiseen, aineenvaihduntaan ja ylläpitoon liittyvissä prosesseissa (Han ja Sahin 2011). Inaktiivoinen mutaatio jommassakummassa TSC-geenissä johtaa mTORC1:n liialliseen aktivoitumiseen ja selittää sen, miksi kahden eri geenin mutaatiot aiheuttavat samankaltaisen taudinkuvan. Vaikka sama geenivirhe on kaikissa henkilön soluissa, ovat kasvaimet paikallisia ja niitä esiintyy

vaihtelevasti eri elimissä. Yksi selitys tälle on se, että kasvainkudoksen soluissa alun perin mutatoitumaton vastinalleeli on inaktivoitunut esimerkiksi deletoitumisen kautta (Henske ym. 1996).

Diagnoosi on kliininen

TS:n ilmaantuvuuden on arvioitu olevan vastasyntyneillä noin 1:6000 (Osborne ym. 1991). Iältään 11–15-vuotiailla TS:n esiintyvyys on suunnilleen 1:12000 (Ahlén ym. 1994) ja koko väestössä 1:25000 (Devlin ym. 2006). Näissä arvioissa ei ole mukana vähäoireisia tai oireettomia henkilöitä. Suomessa syntyisi tämän perusteella siis noin kymmenen tuberoosiskleroosia sairastavaa lasta vuodessa.

TS:n oirekuva vaihtelee sen mukaan, missä elimissä ja kuinka paljon kasvaimia esiintyy ja onko potilaalla kasvaimia, joille on ominaista etenevä kasvutaipumus. Aikakauskirja Duodecimissa tuberoosiskleroosia on aikaisemmin

käsitelty Keräsen ja Sotaniemen artikkelissa vuonna 1986.

TS:n diagnoosi perustuu löydöksiin eri elimissä. Ne jaetaan pääoireisiin ja sivuoireisiin (**TAULUKKO 1**) (Roach ym. 1999). Varmaan tuberoosiskleroosidiagnoosiin tarvitaan kaksi pääoiretta tai yksi pääoire ja kaksi sivuoiretta. Diagnoosi on todennäköinen, kun todetaan yksi pääoire ja yksi sivuoire. Diagnoosi ei edellytä mitään yksittäistä elinilmentymää, ja useita ilmentymiä on kuvattu myös muilla kuin TS-potilailla. Eri elinilmentymien esiintyvyys vaihtelee tutkimuspopulaation ja tutkimuksen kattavuuden mukaan (**TAULUKKO 1**).

Iho ja suu. Tuberoosiskleroosiin liittyvistä ihomuutoksista yleisimpiä ovat hypopigmentoituneet, erityisesti saarnen lehden muotoiset läikät, jotka näkyvä parhaiten pitkäaaltoisella UVA-valolla (Woodin valo) (**KUVA 1**). Muita ihomuutoksia ovat kasvojen alueen angiofibroomat (**KUVA 2**), erityisesti selässä havaittavat säämiskäläikät, kynsien vieruskudoksen ja

TAULUKKO 1. Tuberoosiskleroosin diagnostisiin kriteereihin tarvittavat päälöydökset ja sivulöydökset sekä löydösten tyypillinen havaitsemisikä. Lisäksi taulukossa on kuvattu löydösten esiintyvyyttä kolmessa selvityksessä, jotka ovat 370 potilaan kliinikkapohjainen tutkimus (Verhoef 2001), 122 potilaan populaatiopohjainen tutkimus (Webb ym. 1996) ja 73 potilaan populaatiopohjainen tutkimus (Devlin ym. 2006).

Typillinen havaitsemisikä	Päälöydökset	Esiintyvyys (%)
Sikiö- tai vastasyntyneisyysvaihe Imeväisikä	Sydämen rabdomyoomat	40
	Aivojen ependyminalaiset nodulukset	95
	Hypomelanoottiset läikät iholla	90
	Aivojen kuorikerroksen tuberit	85
	Retinan multinodulaariset hamartoomat	10–25
Lapsuusikä	Kasvojen angiofibroomat	60–85
	Säämiskäläikkä	60
	Aivojen ependyminalainen jättisoluastroosytooma	5
Nuoruusikä	Kynsienvieruskudoksen fibroomat	20–30
	Munuaisten angiomyolipoomat	20
	Lymfangiomyomatoosi	alle 5
Typillinen havaitsemisikä	Sivulöydökset	
Lapsuusikä	Verkkokalvon akromaattinen läikkä	
	Hamartoomat muualla kuin munuaisissa	
	Luukystat	
	Peräsuolen hamartomatoottiset polyypit	
	Valkoisen aineen radiaaliset migraatiolinjat	
	Ikenen fibroomat	
	Hampaiden kiilteen kuopat	
	Munuaiskystat	
	Konfettimaiset iholeesiot	

ikenien fibroomat sekä hammaskiilteen pienet kuopat. Noin kolmasosalla TS-potilaista esiintyy myös maitokahviläiskiä. Fibroomat saattavat vaatia leikkaushoitoa, ja kasvojen angiofibroomia on hävytetty kosmeettisen haitan vuoksi muun muassa laserhoidolla.

Sydän. Sydänlihaksen rabdomyomia voidaan joskus todeta jo sikiöllä. Ne voivat aiheuttaa vastasyntyneellä ja imeväisiässä sydämen virtaushäiriöitä, vajaatoimintaa ja rytmihäiriöitä, mutta iän myötä rabdomyomat regressoituvat ja niiden aiheuttama haitta pienenee (Bader ym. 2003).

Silmät. Retinan hamartoomat ja pigmenttimuutokset ovat TS-potilaiden yleisimpiä silmämuutoksia. Klassinen tuberoosisklerosisiin liittyvä hamartooma on paksu, multilobulaarinen ja joskus kalkkiutunut. Suurin osa silmämuutoksista on oireettomia (Rowley ym. 2001).

Munuaiset. Munuaiszystat ja munuaisen angiomyolipoomat liittyvät tuberoosisklerosisiin. Toisaalta *TSC2*-geenin vieressä sijaitsee vallitsevasti periytyvää polykystistä munuais-tautia aiheuttava *PKD1*-geeni ja pienellä osalla TS-potilaista havaitaan molempien geenien deleetio. Tällöin munuaisten seuranta on erityisen tärkeää. Munuaisen angiomyolipooma voi olla oireeton, mutta se saattaa kasvaa ja myös angiomyolipooman sisäinen verenvuoto on mahdollinen. Kasvavat tai runsaat munuaismuutokset voivat heikentää munuaisten toimintaa (Franz ym. 2010). Niin ikään munuaiskarsinoman riski on suurentunut.

Keuhkot. Keuhkojen lymfangioleiomyomatoosi on hyvin harvinainen elinilmentymä, ja sitä esiintyy tavallisesti vasta yli 20-vuotiailla naisilla. Keuhkomuutokset voivat aiheuttaa hengenahdistusta ja toistuvia ilmarintatilanteita, mutta suuri osa potilaista on oireettomia. Osalla esiintyy sekä keuhkojen lymfangioleiomyomatoosia että munuaisten angiomyolipoomia. Nämä kasvainkudokset muistuttavat histologisesti toisiaan (Franz ym. 2010).

Aivot. TS-potilailla esiintyy aivojen makroskooppisessa rakenteessa neljänlaisia muutoksia: aivokuoren tubereita, ependyminalaisia noduluksia, radiaalisia juosteita ja jättisolukasvaimia (**KUVA 3**) (Kalantari ja Salamon 2008).



KUVA 1. Hypomelanoottinen läikkä iholla.



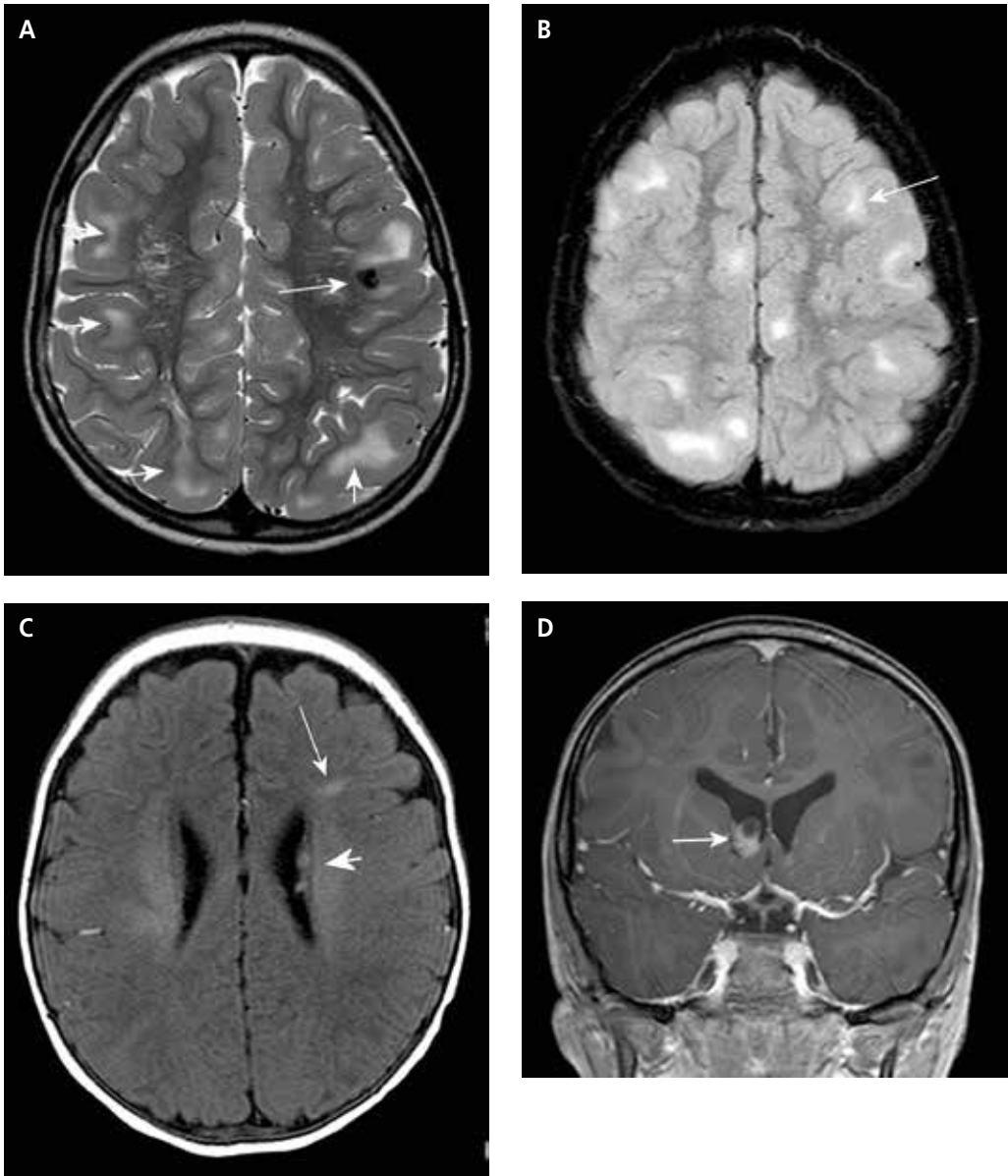
KUVA 2. Kasvojen angiofibroma.

Näistä vain jättisolukasvaimilla on etenevä kasvutaipumus. Tuberit muodostuvat varhaisessa sikiönkehityksen vaiheessa, eivätkä ne enää syntymän jälkeen muutu kooltaan merkittävästi. Tuberit eivät osallistu aivojen normaaleihin toimintoihin, mutta ne voivat olla epileptisesti aktiivisia. Ependyminalaiset nodulukset eivät yleensä aiheuta oireita, mutta ne helpottavat diagnoosiin pääsyä, koska ne erottuvat jo imeväisiässä aivojen magneettikuvauksessa.

Tuberoosisklerosisin diagnostisiin kriteereihin kuuluvien elinilmentymien lisäksi kasvainmuutoksia on kuvattu myös muissa elimissä, kuten maksassa.

Tuberoosisklerosisin neuroradiologiset tunnusmerkit

Aivojen kuorikerroksen tuberit. TS:lle tyypilliset aivojen kuorikerroksen kehityshäiriöt ilmenevät yleensä isoaivojen alueella. Kirjallisuuden mukaan otsalohko on tavallisin



KUVA 3. Tuberoosiskleroosin tyypilliset neuroradiologiset löydökset. **A)** Useita tubereita kummassakin aivopuoliskossa T2-painotteisessa kuvassa. Nuolen osoittamassa kohdassa on osittain kalkkiutunut tuber. Kalkkiutumana näkyy mustana ja muu poikkeava kudos valkeana. Kalkkiutumattomat tuberit on merkitty pikkunuo- lolla. **B)** Flair-kuvassa muutokset näkyvät vielä selkeämmin (nuoli). Kuvan potilaalla niitä todetaan runsaasti kummassakin aivopuoliskossa. **C)** Imeväisen T1-kuva paljastaa ependyyminalaisia noduluksia (paksu nuoli) sekä radiaalisen juosteen valkeassa aineessa (ohut nuoli). **D)** Tehostuva jättisolukasvain oikean sivukammion seinämässä foramen interventricularen seudulla T1-painotteisessa varjoainetehosteisessa kuvassa.

sijaintipaikka, mutta käytännössä niitä voi esiintyä kaikissa lohkoissa. Lähes aina muutoksia on useita.

T2-painotteisissa magneettikuvissa aivokuoren alaisessa valkeassa aineessa havaitaan signaalivoimistumaa. Lisäksi aivokuori voi olla pak-

suuntunut ja poikkeavan muotoinen. Kalkkiutuneet alueet näkyvät signaalinheikentyminä. Flair-sekvenssi on paras muutosten havaitsemisessa isoilla lapsilla. Imeväisikäisten muutokset on helpointa huomata T1-painotteisissa kuvissa, joissa ne näkyvät runsassignaalisenä mye-

linoitumattomana valkeana aineena tummaa taustaa vasten. Varjoainetehosteissa kuvissa voidaan todeta hentoa tehostumista tubereissa; tavallisesti ne eivät kuitenkaan juuri tehostu.

Ependyyminalaiset nodulukset. Kammioiden seinämissä sijaitsevien nodulusten signaali T2-painotteisissa kuvissa on muistuttaa valkean aineen signaalia. Jos ne sisältävät kalkkia, signaali on heikompi, T1-kuvissa puolestaan runsaampi. Kalkkiutumaiset näkyvät myös tietokonetomografiassa. Ne voivat sijaita kaikkialla kammiosysteemin alueella, tavallisin paikka on kuitenkin foramen interventriculararen seutu. Vaikka nämä muutokset ovat histologisesti hyvänlaatuisia, ne voivat muuntaa ependyyminalaisiksi jättisolukasvaimiksi. Nodulukset ja jättisolukasvaimet tehostuvat varjoaineella eri tavalla, eikä tehostuminen ei ole alkavan kasvun merkki.

Jättisolukasvaimet ovat hyvänlaatuisia, ja yleensä ne kasvavat hitaasti. Jos ne kuitenkin suurentuvat, saattaa seurauksena olla likvoriokierroon häiriö foramen interventriculararen seudulla. Kasvun pysähtyminen itsestään tai jopa pienentyminen on mahdollista.

Radiaalisten juosteiden ajatellaan edustavat heterotooppisia, valkeassa aineessa sijaitsevia gliasolu- ja neuronijoukkoja, jotka jäävät osoittamaan migraation aikaisia kulkureittejä. Niiden esiintyminen ja pituus vaihtelevat. Joissakin kohdin ne saattavat näkyä koko matkalla kammion seinämästä kortikaaliseen tuberiin. Ne voivat myös olla ainoa kuvantamisviite tuberoosiskleroosista.

Kognitiiviset ja neuropsykiatriset ongelmat

Tuberoosiskleroosi on yleinen yksittäisen geenivirheen aiheuttama älyllisen kehitysvammaisuuden taustatekijä. TS-potilaiden kognitiivinen taso noudattaa kaksihuippuista mallia (Joinson ym. 2003, Jansen ym. 2008). Noin puolet potilaista on kehitysvammaisia, ja heidän joukossaan vaikea-asteisen älyllisen kehitysvammaisuuden osuus on korostunut (Joinson ym. 2003). TSC2-geenin mutaation ja erityisesti de novo -mutaation yhteydessä esiintyy useammin vaikeita oppimisvaikeuksia

YDINASIA

- ▶ Tuberoosiskleroosi on vallitsevasti periytyvä monimuotoinen monielinsairaus.
- ▶ Taudin diagnoosi on kliininen.
- ▶ Infantiilispasmioireyhtymä on tyypillinen tuberoosiskleroosiin liittyvä vauvaiän vaikea epilepsia, joka pitää tunnistaa ja jonka hoito tulee aloittaa viipymättä.
- ▶ Vaikeahoitoista epilepsiaa sairastava tuberoosiskleroosipotilas voi hyötyä epilepsian kirurgisesta hoidosta.
- ▶ Eteneviin kasvainmuutoksiin on mahdollista käyttää mTORC1:n estäjiä erityisesti silloin kun kasvaimen leikkaushoitoon liittyy merkittäviä riskejä.

kuin TSC1-geenin mutaation tai tunnistamattoman mutaation (Jones ym. 1999, Dabora ym. 2001, Sancak ym. 2005). Kortikaalisen tubermassan osuus koko aivojen tilavuudesta korreloi negatiivisesti potilaiden kognitiiviseen kapasiteettiin (Jansen ym. 2008). Yhteys ei ole kuitenkaan suoraviivainen, vaan oppimisvaikeuksia esiintyy myös sellaisilla potilailla, joilla ei todeta lainkaan tubereita. Epilepsia ja erityisesti varhain alkanut epilepsia korreloivat oppimisvaikeuksiin (Sancak ym. 2005, Jansen ym. 2008). Normaalisti älyllisestä suoriutumista huolimatta henkilöllä saattaa olla neuropsykiatrisia ongelmia (Asato ym. 2004, deVries ym. 2009). Autismikirjon häiriöt ovat yleisiä. Esiintyvyys vaihtelee runsaasti autististen ongelmien määrittelyn ja tutkimuspopulaation mukaan. Klinikapohjaisessa tutkimuksessa 40 %:lla TS-potilaista todettiin autismikirjon häiriö. Siihen liittyivät TSC2-geenin mutaatio, oppimisvaikeudet ja varhain alkanut epilepsia (Numis ym. 2011).

Imeväisiän epilepsian tehokas hoito on tärkeää

Epilepsia on yksi yleisimmistä tuberoosiskleroosin tunnistamiseen johtavista oireista **1783**

(Staley ym. 2011). Epilepsia todetaan josain elämän vaiheessa 70–90 %:lla potilaista (Webb 1996, Devlin ym. 2006). Riski ei vaihtelee eri mutaatioiden välillä, mutta *TSC2*-geenin mutaatioon liittyy suurempi vaara sairastua varhain alkavaan epilepsiaan (Jansen ym. 2008, Chu-Shore ym. 2010).

Epilepsiaa potevista TS-potilaista arviolta 20–30 %:lla kohtaukset alkavat jo imeväis-iässä infantiilispasmioreyhtymänä (Curatolo 2001). TS on eräs vauvaiän vaikean epilepsian yleisistä yksittäisistä taustatekijöistä (Riikonen 2001). Infantiilispasmioreyhtymän tyypilliset kohtaukset ilmenevät epileptisten spasmiensaarjain. Kohtausten väliajalla EEG:ssä näkyy voimakas taustatoiminnan poikkeavuus ja runsas epileptinen toiminta usealla aivoalueella. Infantiilispasmioreyhtymä haittaa lapsen kehitystä. Viiveetön diagnosointi ja hoidon aloitus sekä nopea hoitovaste parantavat potilaan kehityssuuntaa, näin myös TS-potilaiden osalta (Goh ym. 2005, Bombardieri ym. 2010). Ongelma on se, että epileptiset spasmit voivat olla vähäoireisia ja ne on ehkä vaikea erottaa lapsen muusta liikehinnästä, erityisesti jos lapsen motoriikka on poikkeavaa.

TS-potilaiden infantiilispasmioreyhtymän ensisijainen lääke, vigabatriini tehoaa yli 90 %:lla potilaista (Hancock ja Osborne 1999). Muissa epilepsioissa vigabatriinin käytöstä on luovuttu sen aiheuttaman näkökentän kaventumisen riskin vuoksi. Lääkkeen poikkeuksellinen teho TS-potilailla viittaa siihen, että heillä on erityistä häiriötä GABAergisessä estossa (White ym. 2001).

Yli 70 % infantiilispasmioreyhtymää potevista lapsista saa myöhemmin muun tyyppisiä epileptisiä kohtauksia. Epilepsia osoittautuu vaikeahoitoiseksi yli 60 %:lla siihen sairastuvista TS-potilaista (Chu-Shore ym. 2010). Muiden epilepsioiden kuin infantiilispasmioreyhtymän lääkehoidosta ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia TS-potilaista koostuvissa aineistoissa. Hoitona käytetään paikallisalkuisten epilepsioiden lääkkeitä erilaisina yhdistelminä. Osalla imeväisiään ohittaneista potilaista kohtaustyyppit ja EEG-löydökset sopivat Lennox–Gastaut’n oireyhtymään, ja

geenisestä ja modifioidusta Atkinsin dieetistä on hyviä kokemuksia TS-potilaiden hoidossa (Kossoff ym. 2005).

Epilepsia-kohtauksia aiheuttavat sähköiset purkaukset lähtevät joko yhden tai usean eri tuberin alueelta. Osa hoitoresistenttiä epilepsiaa sairastavista TS-potilaista hyötyy epilepsiakirurgiasta. Leikkauksen edellytys on kohtauksia aiheuttavien tuberien paikantaminen ja niiden sijainti sellaisessa kohdassa, että leikkaus voidaan tehdä vaurioittamatta toiminnallisesti tärkeitä kudoksia. Leikkauksen tavoitteena voi olla kohtauksettomuus tai erityisen haittaavien kohtausten loppuminen. TS-potilaiden epilepsiakirurgian tulokset ovat samankaltaisia kuin niillä, joilla epilepsian aiheuttaa jokin muu aivojen kuorikerroksen kehityshäiriö. Vähintään kaksi vuotta seuratuista leikkauksella hoidetuista potilaista kohtauksettomia on 40–60 % (Jansen ym. 2007).

Uusi vaihtoehto jättisolukasvainten hoitoon

Jättisolukasvain havaitaan yleensä lapsuus- tai nuoruusiässä, ja kasvaimen kasvutaipumus jatkuu ainakin nuoreen aikuisuuteen asti. Jättisolukasvaimen ensisijainen hoito on leikkaus. Syvällä aivojen keskeisissä osissa sijaitsevan kasvaimen leikkaukseen liittyy komplikaatio-riskiä. Jos kudosta ei saada kokonaan poistettua, sen kasvu jatkuu ja seurauksena on uusintaleikkauksen tarve.

mTORC1:n estäjiä sirolimuusia ja everolimuusia on käytetty immunosuppressiivisina lääkkeinä elinsiirtopotilailla. Vaikutusmekanisminsa vuoksi niitä on kokeiltu tuberoosiskleroosiin liittyvien kasvavien tuumoreiden hoitoon.

mTORC1:n inhibiittoreiden on osoitettu estävän endodyyminalaisen jättisolutuumorin kasvua ja jopa pienentävän kasvaimen kokoa merkittävästi, niin että aivo-selkäydinestekierron häiriötä ei kehity ja leikkaushoitoa ei tarvita (Krueger ym. 2010). Hoito mTORC1:n estäjillä tulee kyseeseen ainakin niille potilaille, joille on tehty kasvaimen osittainen poisto mutta joilta ei pystytä leikkaamaan kaikkea kasvainkudosta sen hankalan

sijainnin vuoksi. Niin ikään se sopii potilaille, joilla uusintaleikkauksiin liittyy suuri komplikaattoriski. Jättisolutuumorin kasvu alkaa kuitenkin uudelleen, jos hoito keskeytyy, joten estäjien käytön on todennäköisesti jatkuttava useita vuosia. Immuunivastetta heikentävien mTORC1:n estäjien pitkäaikaiskäytöstä ei ole vielä kertynyt tietoa TS-potilaista koostuvassa aineistossa. Kyseisiä lääkkeitä on käytetty myös muiden tuberoosiskleroosiin liittyvien etenevien kasvaimien hoidossa. Näitä ovat esimerkiksi munuaisten angiomyolipoomat, ihon angiofibroomat ja keuhkojen lymfangiomyomatoosi (Bissler ym. 2008, Koenig ym. 2012).

Tuberoosiskleroosipotilaiden seuranta

Diagnosointivaiheen ja seurannan tutkimuksista on tehty kansainvälinen asiantuntijasuositus (TAULUKKO 2) (Roach ym. 1999).

Diagnosivaiheessa kartoitetaan eri elinilmentymien esiintyminen ja tehdään seurantasuunnitelma. Tässä vaiheessa potilaat ja perheet hyötyvät perinnöllisyyslääkärin tapaamisesta; hän arvioi geenidiagnostiikan

tarpeen. Geenidiagnostiikan avulla on mahdollista varmistaa kliinisesti tehty diagnoosi, ja potilaan mutaation tuntemisesta on apua vähäoireisempien perheenjäsenten tilanteen arvioinnissa ja periytymisriskin määrittämisessä. Osalla vähäoireisista henkilöistä kysymykseen voi tulla somaattinen mosaikismi, jolloin *TSC1*- tai *TSC2*-mutaatiota ei olekaan kehon jokaisessa solussa. Sukusolumosaikismin vuoksi TS:n periytymisriski on 2 %, kun vanhemmat ovat terveitä ja perheessä on yksi sairastunut lapsi. Vallitsevan periytymistavan mukaan TS-potilaan lapsilla periytymisriski on 50 %. Mutaation tunteminen mahdollistaa myös sikiödiagnostiikan sitä toivovissa perheissä. Suurin osa TS-mutaatioista on de novo-mutaatioita. Nykyisin mutaation tunteminen ei vaikuta hoitoon, mutta tulevaisuudessa tarjolla voi olla myös erityisesti jompaankumpaan geeniin tai tiettyyn mutaatioon sopivia hoitoja.

Seurantatutkimusten tavoitteena on tunnistaa varhaisessa vaiheessa komplikaatioihin johtavat elinilmentymät. Jättisolukasvaimen aiheuttama likvorikkierron häiriö tai yhtäkkiäinen verenvuoto munuaisten angiomyolipoo-

TAULUKKO 2. Tuberoosiskleroosipotilaan seurantatutkimukset (Tuberous Sclerosis Consensus Conference 1999, tähän suositukseen tehtyjen modifikaatioiden perusteena olevat viitteet ilmoitettu erikseen).

Diagnosointivaihe	Jatkoseuranta
Sydämen kaikukuvaus	Kardiologin seuranta tarvittaessa
Munuaisten kaikukuvaus	Uusitaan vähintään 3 vuoden välein tai tiheämmin löydösten mukaan
Aivojen MK	Uusitaan 3 vuoden välein 20 vuoden ikään asti Uusitaan 1–2 vuoden välein vähintään 20 vuoden ikään asti, jos foramen interventricularen läheisyydessä tehostuva endodyyminalainen nodulus Uusitaan kliinisen tarpeen mukaan uudet neurologiset oireet epilepsian kirurgisen hoidon selvittely
Uni-EEG vähintään kerran alle vuoden ikäiseltä, vaikka ei ole kohtaussepäilyä (Curatolo ym. 2012)	Uni-EEG tai video-EEG, jos kehitys hidastuu tai on kohtaussepäilyä, imeväisikäisenä toistetaan muutamien kuukausien välein (Curatolo ym. 2012)
Kehitystason arviointi	Kliinisen tarpeen mukaan mutta vähintään ennen kouluikää
Silmälääkärin tutkimus	Silmälääkärin seuranta vain tarvittaessa
Perinnöllisyyslääkärin vastaanotto	Jos ensimmäinen vastaanotto lapsuusiällä vanhemmille, uudet vastaanotot nuoruusiässä ja perhettä perustettaessa
Keuhkojen HRCT 18-vuotiailta naispotilailta ja uusintatutkimus 30–40-vuotiaana (Johnson ym. 2010)	

massa voi aiheuttaa akuutin ja odottamattoman hätätilanteen.

Uni-EEG:tä ehdotetaan kansainvälisessä suosituksessa tehtävän kaikille imeväisille muutaman kuukauden välein, vaikka lapsella ei olisi ollut epileptiseksi tulkittavia kohtauksia. Tavoitteena on havaita kehityksessä oleva infantiilispasmoireyhtymä mahdollisimman aikaisessa vaiheessa. Muutamia tunteja valvetta ja unta sisältävän video-EEG:n avulla pystytään tunnistamaan tai sulkemaan pois vähäoireiset kohtaukset sellaiselta potilaalta, jolla uni-EEG:ssä todetaan runsaasti epileptistä toimintaa.

Aivojen rutiiniluonteisen uusintakuvantamisen tavoitteena on havaita suurentuva jättisolukasvain ennen kuin se aiheuttaa oireita tai aivo-selkäydinnestekierron häiriön. Kansainvälisessä suosituksessa ehdotetaan kaikkien TS-potilaiden aivojen kuvantamista vähintään kolmen vuoden välein nuoreen aikuisikään asti. Kuvausaikataulua muokataan löydösten ja potilaan kokonaistilanteen mukaan. HYKS:ssa olemme seuranneet harvemmin niitä potilaita, joilla ei ole epäilyttäviä muutoksia foramen interventricularen seudussa. Tavoite on kuitenkin uusia kuvaus vähintään kerran ennen kouluikää, toisen kerran varhaisessa kouluiässä ja kerran teini-ikässä. Jos potilaalla todetaan epäilyttävä muutos foramen interventricularen seudussa, tulee häntä seurata tiheämmin, vuoden välein. Seurantaa jatketaan nuoreksi aiku-

siksi asti, jolloin jättisolukasvaimen otollisin kasvuvaihe on ohi. Uudet akuutit neurologiset oireet johtavat luonnollisesti uusintakuvantamiseen. Munuaisten säännöllistä kuvantamista suositellaan aikuisikään asti, ja nuorilla työillä pitäisi muistaa keuhkojen lymfangioleiomyomien mahdollisuus.

Lopuksi

TS-potilaiden epilepsian tehokkaalla hoidolla erityisesti imeväisiässä pystytään vaikuttamaan lapsen kehitykseen. Joidenkin potilaiden tapauksessa epilepsiaa voidaan hoitaa myös leikkauksella. mTORC1:n estäjät ovat tuoneet hoitovaihtoehdon TS-potilaiden kasvavien tuumorien hoitoon, ja niiden käyttöaiheet selkeytyvät lähivuosina. ■

LIISA METSÄHONKALA, lastenneurologian erikoislääkäri, ayl.

HYKS, konsultaatio ja epilepsiaklinikka, lastenneurologian klinikaryhmä

LEENA VALANNE, neuroradiologian erikoislääkäri, ylilääkäri

HYKS, HUS-Kuvantaminen

ANNA-KAISA ANTONEN, LT, perinnöllisyyslääketieteeseen erikoistuva lääkäri
HUSLAB, kliinisen genetiikan yksikkö

SIDONNAISUUDET

Liisa Metsähonkala: Asiantuntijapalkkio (Novartis), luentopalkkio (UCB-Pharma), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Eisai, Novartis, UCB-Pharma)

Leena Valanne: Ei sidonnaisuuksia

Anna-Kaisa Anttonen: Ei sidonnaisuuksia

Summary

Tuberous sclerosis

Tuberous sclerosis is a polymorphic, dominantly inherited syndrome caused by an inactivating mutation in a tumor suppressor gene. The disease involves benign tumors in several distinct organs such as the skin, kidneys, heart and central nervous system. The tumors interfere with organ function, but only some exhibit a significant tendency to grow. The clinical picture of tuberous sclerosis varies from nearly symptomless to a severe disease. Treatment of growing tumors associated with tuberous sclerosis is changing significantly, since their growth can be suppressed with rapamycin and its derivatives.

KIRJALLISUUTTA

- Ahlsén G, Gillberg C, Lindblom R, ym. Tuberous sclerosis in Western Sweden. *Arch Neurol* 1994;51:76–81.
- Asato MR, Hardan AY. Neuropsychiatric problems in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19:241–9.
- Bader RS, Chitayat D, Kelly E, ym. Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2003;143:620–4.
- Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, ym. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:140–51.
- Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, ym. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:146–9.
- Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, ym. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010;51:1236–41.
- Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R; TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:582–6.
- Curatolo P, Seri S, Verdecchia M, ym. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2001;23:502–7.
- Dabora SL, Jóźwiak S, Franz DN, ym. Mutation analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2 compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001;68:64–80.
- Devlin LA, Shepherd CH, Crawford H, ym. Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:495–9.
- The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;75:1305–15.
- Franz DN, Bissler JJ, McCormack FX. Tuberous sclerosis complex: Neurological, renal and pulmonary manifestations. *Neuropediatrics* 2010;41:199–208.
- Fryer AE, Chalmers A, Connor JM, ym. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1987;1:659–61.
- Goh S, Kwiatkowski DJ, Dorer DJ, ym. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2005;65:235–8.
- Han JM, Sahin M. TSC1/TSC-signaling in the CNS. *FEBS Lett* 2011;585:973–80.
- Hancock E, Osborne J. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol* 1999;14:71–4.
- Henske EP, Scheithauer BW, Short MP, ym. Allelic loss is frequent in tuberous sclerosis kidney lesions but rare in brain lesions. *Am J Hum Genet* 1996;59:400–6.
- Jansen FE, Braams O, Vincken KL, ym. Overlapping neurologic and cognitive phenotypes in patients with TSC1 or TSC2 mutations. *Neurology* 2008(a);70:908–15.
- Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, ym. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. *Epilepsia* 2007;48:1477–84.
- Jansen FE, Vincken KL, Algra A, ym. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology* 2008(b);70:916–23.
- Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, ym. Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010;35:14–26.
- Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, ym. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med* 2003;33:335–44.
- Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, ym. Comprehensive mutation analysis of RSC1 and TSC2 and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999;64:1305–15.
- Kalantari B, Salamon N. Neuroimaging in tuberous sclerosis: Spectrum of pathologic findings and frontiers in imaging. *Am J Roentgenol* 2008;190:304–9.
- Kandt RS, Haines JL, Smith M, ym. Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker for polycystic kidney disease. *Nat Genet* 1992;2:37–41.
- Keränen M-L, Sotaniemi K. Tuberoosi skleroosi klinisenä ongelmana. *Duodecim* 1986;102:348–55.
- Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, ym. Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. *Drugs R D*. 2012;12:121–6.
- Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer H, ym. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005;46:1684–6.
- Krueger DA, Care MM, Holland K, ym. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010;363:1801–11.
- Niida Y, Lawrence-Smith N, Banwell A, ym. Analysis of both TSC1 and TSC2 for germline mutations in 126 unrelated patients with tuberous sclerosis. *Hum Mutat* 1999;14:412–22.
- Numis AL, Major P, Montenegro MA, ym. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2011;76:981–7.
- Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991;615:125–7.
- Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev* 2001;23:539–41.
- Roach ES, Di Mario FJ, Kandt RS, ym. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: Recommendations for diagnostic evaluation. *J Child Neurol* 1999;14:401–7.
- Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:420–3.
- Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, ym. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype – phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet* 2005;13:731–41.
- Staley BA, Vail EA, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex: Diagnostic challenges, presenting symptoms and commonly missed signs. *Pediatrics* 2011;127:e117–25.
- van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, ym. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997;277:805–8.
- Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:146–55.
- Verhoef S. Clinical and molecular genetics of tuberous sclerosis complex. *Väitöskirja*. Ponsen ja Looijen bv. 2001, Rotterdam.
- White R, Hua Y, Scheithauer B, ym. Selective alternations in glutamate and GABA receptor subunits mRNA expression in dysplastic neurons and giant cells of cortical tubers. *Ann Neurol* 2001;49:67–78.
- de Vries PJ, Gardiner J, Bolton PF. Neuropsychological attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC). *Am J Med Genet* 2009;149A:387–95.