Tuberös skleros hos barn och ungdomar – handläggningsstöd

Rekommendationer utarbetade av Nationella arbetsgruppen för tuberös skleros-komplexet (TSC), på initiativ och uppdrag av Svensk Neuropediatrisk förening, Svenska Barnläkarföreningen.

TSC är en multiorgansjukdom med stor variation i sjukdomsbild och förlopp. Rekommendationerna har skrivits för att ge stöd i den praktiska handläggningen av barn och ungdomar med misstänkt eller diagnostiserad TSC. De vänder sig främst till läkare, sjuksköterskor och andra som i sin profession utreder och behandlar barn med TSC. Handläggningsstödet är baserat på internationella rekommendationer med anpassning till svenska förhållanden, vetenskaplig evidens och gruppens samlade kliniska erfarenhet.

Dokumentet har utarbetats av en nationell arbetsgrupp bestående av barnneurologer med geografisk spridning över Sverige, barnnefrolog, barnonkolog, hudläkare, neurokirurg, barnkardiolog, barnoftalmolog och klinisk genetiker. Det färdigställdes i juni 2017. En uppdatering vart tredje år är planerad.

Nationella arbetsgruppen för TSC: *Barnneurologer:* Maria Dahlin, Stockholm, Gunilla Drake, Göteborg, Staffan Lundberg, Uppsala, Olof Rask, Lund, Helene Sundelin, Linköping, Niklas Timby, Umeå. *Barnkardiolog:* Britt-Mari Ekman-Joelsson, Göteborg, *Barnonkolog:* Stefan Holm, Stockholm. *Neurokirurg:* Daniel Nilsson, Göteborg. *Barnnefrolog:* Märta Englund, Stockholm. *Hudläkare:* Maria Palmetun-Ekbäck, Örebro, Desiree Wiegleb-Edström, Stockholm. *Barnoftalmolog:* Ulrika Lidén, Stockholm. *Klinisk genetiker:* Britt-Marie Anderlid, Stockholm. *Konsulterad i vissa delar:* infektionsläkare Lisa Swartling, Stockholm, barnpsykiater Eva Norén-Selinus.

Innehållsförteckning

Rubrikerna är klickbara.

Bakgrund **4**

Introduktion och diagnostiska kriterier **4**

Tabell 1. Diagnostiska kriterier för TSC 4

Kapitel 1. Diagnostik och initial handläggning **5**

I. Genetik **5**

II. CNS **5**

III. Njurar **6**

IV. Ögon **6**

V. Hud, tänder **7**

VI. Hjärta **7**

VII. Lungor **7**

VIII. Övriga organ **8**

Kapitel 2. Fortsatt uppföljning och behandling **9**

I. Genetik **9**

II. CNS **9**

1. SEGA 9

2. Epilepsi 9

3. Neuropsykiatriska/psykiatriska symptom 10

III. Njurar **11**

IV. Ögon **12**

V. Hud, tänder **12**

VI. Hjärta **13**

VII. Lungor **13**

VIII. Övriga organ **13**

Kapitel 3. Fördjupning **14**

I. Genetik och patofysiologi **14**

II. CNS **16**

1. SEGA 16

2. Epilepsi 17

3. Neuropsykiatriska tillstånd vid TSC 20

Tabell 2. Vanliga symptom/funktionsnedsättningar/diagnoser inom TAND-begreppet 21

III. Njurar **22**

IV. Ögon **26**

V. Hud, tänder **29**

1. Hud 29

Tabell 3. Behandlingsalternativ vid olika hudförändringar 30

2. Tänder 30

VI. Hjärta **31**

VII. Lungor **32**
VIII. Övriga organ **32**
1. Abdomen 32
2. Skelettet 33
3. Blodkärl 33
IX. Behandling med mTOR-hämmare **33**
Tabell 4. Påverkan på serumkoncentrationen av CYP3A4- eller PGP-inducerare/hämmare 35
Biverkningar/toxicitet vid everolimusbehandling 38
Kapitel 4. Övrigt **42**
Multidisciplinära team **42**
Övergången till vuxenlivet **42**
Länkar **44**
Intresseorganisationer **44**
Referenser **45**
Förkortningar **49**
Bilagor
Bilaga 1: Schema över mTOR-signalväg **50**
Bilaga 2: TAND Checklista *(ingen länk)* **51**

Layout: Nukunskap AB
Ordmoln skapat med infogr.am

Bakgrund

Introduktion och diagnostiska kriterier

Tuberös skleros (TSC) förekommer hos cirka 1/6 000 födda. TSC är en genetisk sjukdom som orsakas av en mutation i en gen vars proteiner reglerar mTOR (mammalian target of rapamycin-komplexet). En störning i denna intracellulära signalväg leder till en ohämmad cellproliferation med bildning av tumörer/ missbildningar i hjärna, hjärta, ögon, hud, njure och ibland i andra organ. Barnen har ökad risk för epilepsi och intellektuell funktionsnedsättning liksom för neuropsykiatriska och psykiatriska symptom. Eftersom TSC är en multiorgansjukdom behövs ett multidisciplinärt omhändertagande. Det finns en stor variation i sjukdomsbild, svårighetsgrad och förlopp och vissa TSC-komplikationer kan vara livshotande.

Tabell 1. Diagnostiska kriterier för TSC

Säker diagnos om ≥ 2 förstahandskriterier eller om 1 förstahands- och ≥ 2 andrahandskriterier är uppfyllda.

Förstahandskriterier	**Andrahandskriterier**
Depigmenterade fläckar (≥ 3 med ≥ 5 mm i diameter)	Depigmenterade fläckar (1–2 mm), ”konfetti-typ”
Angiofibrom (≥ 3) eller fibrösa bindvävsplack i pannan	Emaljförändringar (≥ 3) i form av gropar i tänderna (dental pits)
Fibrom runt naglar(≥ 2)	Fibrom i tandköttet och i kindslemhinnan(≥ 2)
Läderartade, apelsinskalsliknande fläckar (shagreen patches)	Hypopigmenterade retinala fläckar (acromatic patches)
Multipla, retinala hamartom	Multipla cystor i njurarna
Kortikala dysplasier (tuber och radierande migrationslinjer i vit substans)	Hamartom utanför njurarna
Subependymala noduli	
Jättecellsastrocytom (SEGA)	
Rabdomyom i hjärtat	
Lymfangioleiomyomatos (LAM)*	
Angiomyolipom(≥2)*	

*En kombination av LAM och angiomyolipom utan andra symptom uppfyller inte diagnoskriterierna för en definitiv diagnos.

Kapitel 1. Diagnostik och initial handläggning

I. Genetik

- Gå igenom familjeanamnes (syskon, föräldragenerationen, mor- och far-föräldrar) för att utvärdera om det finns ytterligare personer med symptom förenliga med TSC. Om möjligt: Inspektera huden på medföljande föräldrar och syskon.
- Vanligen erbjuds genetisk diagnostik som del i grundutredningen av TSC för att bekräfta diagnos och som underlag för familjeutredning och genetisk vägledning. Diagnosen kan dock ofta ställas utifrån kliniska kriterier *(se tabell 1)*.

II. CNS

- Tag anamnes och status avseende eventuella epileptiska anfall, tecken till förhöjt intrakraniellt tryck, fokalneurologiska symptom, psykomotorisk utvecklingsnivå och beteendeavvikelser.
- Gör magnetkameraundersökning (MRT) av hjärnan för att kartlägga förekomst av tuberösa skleroshärdar (tuber), migrationsstörningar (s.k. white matter radial migration lines), subependymala noduli (SEN) och subependymala jättecellsastrocytom (SEGA = subependymal giant cell astrocytoma). Samordnas med MRT buk (*se Fördjupning III, Njurar*).
- Fokala anfall och infantila spasmer är de vanligaste anfallstyperna vid TSC och epilepsin debuterar ofta före 1 års ålder. Utbilda föräldrar i hur epileptiska anfall ser ut. Särskilt viktigt är att känna igen infantila spasmer (film som illustration för föräldrar finns på *www.tsalliance.org/infantilespasms*). Uppmana föräldrar att omgående ta kontakt med sjukvården vid misstänkta anfall.
- Gör standard-EEG även om det inte finns epileptiska anfall. Vid misstänkta kliniska anfall bör sömn-EEG göras och vid behov ett längre video-EEG. Vid neuropsykiatriska symptom eller beteendeavvikelser där subklinisk elektrografisk anfallsaktivitet/anfall inte kan uteslutas bör längre video-EEG utföras.
- Utvärdera om det finns TSC-associerade kognitiva, neuropsykiatriska eller psykiatriska funktionsnedsättningar. TAND (TSC-associated neuropsychiatric disorders) är ett begrepp som används för att beskriva svårigheter med inlärning, beteende, psykisk hälsa och andra aspekter på utvecklingen hos individer med TSC.

III. Njurar

Nefrolog jämställs med barnläkare med erfarenhet av njursjukdomar.

- Någon form av bilddiagnostik av buken bör göras vid diagnos, helst MRT. MRT buk bör samordnas med MRT hjärna, särskilt vid behov av narkos. MRT buk kan påvisa angiomyolipom och cystor i njurarna, men också aortaaneurysm och extrarenala hamartom. Ultraljud (UL) njurar kan göras initialt i stället för MRT hos de allra yngsta. Datortomografi (DT) buk kan göras om MRT inte finns tillgänglig. MRT ger bättre information då bland annat fettfria angiomyolipom (ovanliga) kan missas med DT och UL.
- Blodtryck, njurfunktionsberäkning (eGFR) med P-kreatinin och/eller P-Cystatin C, urinstatus (U-testremsa). Om testremsa är positiv för protein kvantifieras med U-Albumin/kreatinin (morgonurin). Om eGFR (P-kreatinin och/eller cystatin C) talar för sänkt njurfunktion rekommenderas GFR-bestämning (iohexol eller Cr-EDTA).
- Remiss till nefrolog (eller v.b. diskussion om handläggning) om det redan finns njurförändringar. Vid stort angiomyolipom bör patienten diskuteras med nefrolog och urolog (*se Fördjupning III, Njurar*).

IV. Ögon

- Skicka remiss för ögonläkarundersökning med frågeställning retinala hamartom (ingår som huvuddiagnoskriterium). Om ögonundersökning har gjorts före diagnos ska ögonläkare informeras vid fastställd diagnos, för ställningstagande till kompletterande undersökning och uppföljning.
- Bedömning av synutveckling, synskärpa, refraktion, skelningsstatus och ögonbotten ska ingå. Ögonbottenfotografering rekommenderas om möjligt. Under spädbarnsåret är ögonbottenundersökning ofta genomförbar med ammande eller normalt sovande barn. Barn med fysisk eller mental ålder mellan 1 och 3 år är ofta svårundersökta. Om barnet sövs för MRT eller annan åtgärd är samordnad ögonbottenundersökning ett bra alternativ.

V. Hud, tänder

- Gör en detaljerad klinisk undersökning av huden för att upptäcka typiska avvikelser. Depigmenterade fläckar ses ofta bättre med Woods ljus. Många hudförändringar utgör diagnoskriterier och är åldersberoende *(se tabell 1)*. Skicka remiss till hudläkare för hjälp med diagnostik eller vid symptomgivande hudförändringar (ex. blödande angiofibrom).
- Gör en detaljerad klinisk inspektion av tänderna. Leta efter gropar i emaljen (s.k. dental pits) och gingivala fibrom. Vid behov remiss till specialisttandläkare.

VI. Hjärta

- Om rabdomyom har identifierats genom prenatalt ultraljud: Gör fetalt hjärteko tidigt för att upptäcka barn med hög risk för hjärtsvikt efter födseln.
- Skicka remiss för kardiologbedömning och ultraljud av hjärtat (ekokardiografi) för att upptäcka rabdomyom och bedöma hjärtfunktion.
- Gör EKG för att identifiera överledningsrubbningar/arytmier.

VII. Lungor

- Lymfangioleiomyomatos (LAM) drabbar 26–39 % av alla kvinnor med TSC och är mycket ovanligt hos män. LAM debuterar i fertil ålder och är underdiagnostiserat. Andfåddhet vid ansträngning, som är det vanligaste symtomet, misstolkas ofta som astma eller emfysem.
- Det rekommenderas att hos kvinnor med TSC göra high resolution CT (HRCT) av thorax vid 18 års ålder och, om den är negativ, återupprepa vid 30–40 års ålder för att om nödvändigt tidigt kunna inleda behandling. Vid symptom på påverkad lungfunktion, under och efter puberteten, ska HRCT thorax övervägas tidigare, framför allt hos kvinnor men också vid misstanke om LAM hos män med TSC. LAM kan i sällsynta fall vara första symtomet på TSC.

VIII. Övriga organ

- I lever, bukspottkörtel, tarm, binjurar, äggstockar och skelett kan det finnas cystor och hamartom, liknande de angiomyolipom som kan förekomma i njurarna. Dessa förändringar upptäcks oftast senare i livet och ger sällan symptom.
- I skelettet förekommer cystor, fibrotisk dysplasi och sklerotiska förändringar som oftast upptäcks som bifynd vid bilddiagnostik av andra organ. De sklerotiska förändringarna är ofta multipla och lokaliserade till ryggraden. De är mycket vanliga men kan ibland felaktigt tolkas som skelettmetastaser. De sklerotiska förändringarna ger sällan symptom och cystor i skelettet orsakar oftare problem i vuxen ålder.
- Aneurysm, ocklusioner och stenoser i blodkärl är ovanliga, men kan förekomma i alla kärl. Gastrointestinala polyper och olika endokrina tillstånd kan associeras med TSC och ge symptom. Förändringar i dessa organ ses ibland vid MRT buk. Riktade undersökningar görs vid symptom.

Kapitel 2. Fortsatt uppföljning och behandling

I. Genetik

- Erbjud genetisk diagnostik och genetisk vägledning.

II. CNS

1. SEGA

- MRT hjärna görs med 1–3 års intervall upp till 25 års ålder för att undersöka om SEGA har tillkommit eller för att följa en tidigare känd SEGA. Samordnas med MRT buk. Vid asymtomatisk SEGA under barndomen bör MRT-kontroller fortsätta även efter 25 års ålder.
- Utbilda familjerna kring symptom på ökat intrakraniellt tryck.
- Vid tillväxt av SEGA utan symptom ska neurokirurg kontaktas och behandling eller tätare radiologiska och kliniska kontroller övervägas.
- Om symptom uppstår som ger misstanke om ökat intrakraniellt tryck eller masseffekt (*se Fördjupning II.1)* ska neurokirurg kontaktas och radiologisk undersökning göras.
- Vid akuta symptom krävs omedelbar kontakt med neurokirurg för avlastning av hydrocefalus alternativt resektion av tumören.
- Vid behandlingskrävande SEGA är kirurgisk resektion av tumören oftast förstahandsalternativ. Behandling med mTOR-hämmare (*se Fördjupning IX*) är ett alternativ vid tumörer där en betydande operationsrisk föreligger, vid multipla eller kirurgiskt svåråtkomliga SEGA eller där patienten har andra TSC-manifestationer, exempelvis angiomyolipom som behöver behandlas med mTOR-hämmare. Beslut bör tas i samråd med familjen och med neurokirurg, barnneurolog, barnonkolog samt övriga TSC-specialister.

2. Epilepsi

- Tag anamnes angående eventuella epileptiska anfall vid varje återbesök. Gör Standard-EEG om anfall eller misstänkta anfall uppkommer. Hur ofta EEG ska göras bedöms utifrån kliniskt behov. Gör sömn-EEG och vid behov längre video-EEG vid misstanke om subkliniska anfall eller vid plötsliga beteendeförändringar.

- Epilepsi uppkommer under första levnadsåret hos 70 % av barnen med TSC. Den brukar föregås av succesivt försämrad EEG-bild med alltmer epileptiform aktivitet. Vissa centra rekommenderar därför att göra EEG regelbundet var 4–8:e vecka under första levnadsåret för att tidigt upptäcka elektrografiska och diskreta kliniska anfall i syfte att kunna erbjuda tidig behandling med vigabatrin. Det finns ännu inte tillräckligt med evidens för att ha detta som en allmän rekommendation.
- Vid infantil spasm är förstahandsbehandlingen vigabatrin. ACTH kan användas om vigabatrin inte ger effekt. Vid andra anfallstyper: Följ gängse behandlingsrekommendationer utifrån anfallstyp med mera. Överväg epilepsikirurgi, ketogen diet, vagusnervstimulering (VNS) för TSC-patienter som inte har tillräcklig effekt av läkemedel. Vid terapiresistent epilepsi bör patienten remitteras till center med barnepilepsikirurgisk kompetens för utredning.
- Det är dock viktigt att observera att VNS med nuvarande device/apparatur innebär stora svårigheter att göra MRT av njurar och hjärna, vilket således allvarligt försvårar kontrollen av tumörtillväxt.

3. Neuropsykiatriska/psykiatriska symptom

- Anamnestisk screening varje år. TAND-checklista kan användas som stöd *(se Fördjupning II samt Bilaga 2)*. Vid avvikelser bör remiss skickas för fördjupad utredning.
- Multiprofessionell bedömning avseende kognitiv utveckling, neuropsykiatriska symptom och beteende bör utföras en gång under småbarnsåren, inför skolstart och upprepat under skolgången.
- Individuell bedömning av intervention utifrån kartläggning enligt ovan. Överväg att ge evidensbaserad behandling med såväl läkemedel som icke-farmakologiska metoder vid autismspektrumstörning, ADHD, depression, och ångest. Bör handläggas i samarbete med barnpsykiatrin.
- Om plötslig förändring i beteende sker bör barnet utredas för att utesluta medicinska orsaker, exempelvis SEGA, subkliniska epileptiska anfall eller njursjukdom.

III. Njurar

Nefrolog jämställs med barnläkare med erfarenhet av njursjukdomar.

- Blodtryckskontroll minst årligen med korrekt metod och värdering relaterad till ålder och längd, se hypertoni-PM. *(http://www.blf.net/nefrolog/dok/hypertoni_utr_beh.doc)*. Vid hypertonimisstanke görs tätare kontroller, samt om möjligt 24-timmars blodtrycksmätning. Vid hypertoni är RAAS-hämmare förstahandsbehandling. ACE-hämmare ska undvikas om patienten har behandling med mTOR-hämmare (nefrolog bör konsulteras vid hypertoni).
- Njurfunktionsberäkning (eGFR) med P-kreatinin och P-cystatin C och urinkontroll (urinstatus/testremsa samt om albuminuri på stickan: U-albumin/kreatinin i morgonurin) görs årligen i okomplicerade fall och tätare vid sänkt GFR och/eller hypertoni. Vid sänkt GFR samt vid omfattande angiomyolipom eller cystor, är det önskvärt med njurfunktionsbestämning (Iohexol- alt. Cr-EDTA-clearance).
- MRT buk görs med 1–3 års intervall och samordnas med MRT hjärna (speciellt viktigt om narkos behövs). Tätare undersökningar behövs vid stora angiomyolipom, snabb progress av njurförändringar eller vid malignitetsmisstanke.
- Ultraljudsundersökning (UL) med 1 till 2 års intervall om njurförändringar saknas eller är jämförbara mellan de olika modaliteterna (MRT och UL). Eventuellt kan man växla mellan MRT och UL. Fettfattiga lesioner kan vara svåra att se med UL.
- DT används undantagsvis om MRT inte finns tillgängligt eller inte är lämpligt på grund av metallimplantat.

Om undersökning påvisar större (≥ 3 cm) angiomyolipom, fettfattiga njurlesioner (malignitetsfrågeställning), rikligt med cystor eller sten i njurar/urinvägar:

- Remiss till nefrolog för bedömning av njurengagemang och behov av kompletterande njurutredning samt fortsatt årlig uppföljning avseende eventuell progress av njurförändringar, njurfunktion och blodtryck etc. Vid behov konsulteras urolog. Samråd i multidisciplinärt TSC-team är önskvärt.
- Om man avvaktar med behandling av växande (närmare 3 cm) angiomyolipom rekommenderas ny kontroll (MRT) inom cirka 6 månader.

Behandling av angiomyolipom:

- Blödande angiomyolipom kräver akut behandling, i första hand embolisering i kombination med steroidbehandling. Nefrektomi bör om möjligt undvikas, eftersom det på sikt finns uttalad risk för njursvikt.
- Vid asymtomatiskt, växande angiomyolipom > 3 cm rekommenderas i första hand mTOR-hämmare *(se Fördjupning IX)*. Andrahandsbehandling är selektiv embolisering eller nefronsparande kirurgi.

IV. Ögon

Centrala retinala hamartom behöver följas på grund av en liten risk för tillväxt, retinalt ödem och påverkad syn. Perifera retinala hamartom behöver inte följas.

- Om synutvecklingen är osäker eller vid andra avvikelser måste uppföljningen individualiseras. Om brytningsfel hittas, ska barnet följas enligt klinisk praxis.
- Ny remiss vid tillkomst av ögonbesvär.
- Vid SEGA med risk för hydrocefalusutveckling görs ögonbottenkontroller utifrån kliniskt behov.
- Ny remiss i samband med behandlingsstart av vigabatrin. Dos och behandlingslängd avgör kontrollintervallen. Elektroretinogram (ERG) rekommenderas. Är i praktiken svårt att genomföra, eftersom det hos små barn och hos barn med beteendeavvikelse måste göras i narkos *(se Fördjupning IV)*.

V. Hud, tänder

- En klinisk undersökning av huden ska ske tidigt, som en del i utredningen för att kunna ställa diagnos. Fortsatta undersökningar av hudläkare sker v.b.
- Symtomatiska hudförändringar bör bedömas av hudläkare och kan behandlas med kirurgisk resektion, laser eller mTOR-hämmare för utvärtes bruk. Ännu finns ingen registrerad mTOR-hämmare för utvärtes bruk. I dagsläget finns två alternativa möjligheter; antingen en ex tempore beredning utgående från rapamycinkapslar eller en ”off label”-användning av oral lösning Rapamune för utvärtes bruk på huden. Dessa behandlingar ska initieras och följas upp av hudläkare.
- Tänderna bör undersökas av tandläkare regelbundet. Tandläkaren bör ha tillräcklig erfarenhet för att kunna identifiera och behandla TSC-relaterade tandproblem. Symtomatiska eller deformerande tand- eller käkförändringar liksom orala fibrom kan behandlas med kirurgisk excision eller curettage.

VI. Hjärta

- Gör ultraljud av hjärtat regelbundet vid rabdomyom med 1–3 års mellanrum tills rabdomyomen har gått i regress eller tillståndet stabiliserats.
- Gör EKG med 3–5 års mellanrum hos asymtomatiska pediatriska patienter i alla åldrar för att utvärdera eventuell överledningsstörning. Om symtomatisk: oftare.

VII. Lungor

Kvinnor med TSC screenas för LAM med HRCT thorax vid 18 års ålder och om den är negativ upprepas undersökningen vid 30–40 års ålder för att kunna inleda behandling tidigt. Vid symptom på påverkad lungfunktion under och efter puberteten ska HRTC thorax övervägas, framför allt hos kvinnor men också vid misstanke om LAM hos män med TSC.

VIII. Övriga organ

Uppföljning av förändringar i övriga organ anpassas individuellt efter symptom. MRT, ultraljud eller skelettröntgen görs beroende på symptomens lokalisation. Förändringar i bukorgan kan ses när bilddiagnostik görs på annan indikation, exempelvis vid kontroll av njurarna.

Kapitel 3. Fördjupning

I. Genetik och patofysiologi

TSC nedärvs autosomalt dominant men hos två tredjedelar är sjukdomen inte nedärvd utan har uppkommit genom en nymutation. Penetransen (andel av anlagsbärare med manifest sjukdom) anses vara 100 % men sjukdomsuttrycket kan variera, även inom samma familj. Diagnosen TSC är klinisk men kan bekräftas genom genetisk diagnostik hos cirka 75 till 90 %. I de fall där den kliniska diagnosen är korrekt men mutation ej kan påvisas bör somatisk mosaicism övervägas.

Den genetiska testningen är DNA-baserad och omfattar sekvensering samt deletions-/duplikationsanalys av TSC1 och TSC2. I de fall där sjukdomsorsakande mutation kan påvisas har 31 % en mutation i genen TSC1 och 69 % i genen TSC2. Majoriteten av mutationerna kan upptäckas med sekvensering. Deletion eller duplikation av delar eller hela genen är ovanligt och påvisas hos ungefär 1–2 %. Genpaneler där både TSC1 och TSC2 ingår eller helexomsekvensering (samtliga geners exon sekvenseras) kan vara ett alternativ, men dessa metoder kan ibland ha en lägre sensitivitet.

Större deletioner, som omfattar hela genen och ofta andra närliggande gener, kan orsaka TSC. Vid deletion av TSC2 kan även en av generna som orsakar polycystisk njursjukdom, PKD1, vara påverkad och leda till en blandbild av TSC och polycystisk njursjukdom.

På gruppnivå förefaller mutationer i TSC2 ge svårare symptom än mutationer i TSC1, men på individnivå kan man inte dra slutsatser om prognos utifrån mutationen. TSC2-mutationer är vanligare i sporadiska fall medan fördelningen mellan de två generna är lika i familjära fall. Njurtumörer, intellektuell funktionsnedsättning, infantila spasmer och autism är vanligare vid mutationer i TSC2. Däremot verkar inte typ av mutation eller var i generna mutationerna finns påverka symptombilden. Ett undantag är vissa missense-mutationer i TSC2 som har en koppling till mildare symptom.

Genetisk vägledning och familjeutredning bör erbjudas alla familjer där diagnosen ställts. Upprepningsrisken för en bärare är 50 % vid varje graviditet. Även om DNA-analys på föräldrarna till ett barn med påvisad mutation i TSC1 eller TSC2 är negativ föreligger en ökad risk jämfört med bakgrundsrisken på grund av risk för gonadal mosaicism (cirka 5 %). Upprepningsrisken för dessa familjer är 1–2 %. Risken för ett syskon till en drabbad individ avgörs således av mutationsstatus hos föräldrarna varför familjeutredning är viktig.

I de familjer där mutationen identifierats är riktad fosterdiagnostik möjlig i form av moderkaksprov från graviditetsvecka 11. Vid hög upprepningsrisk finns också möjligheten till PGD (preimplantatorisk genetisk diagnostik), då den genetiska

diagnostiken görs på ett tidigt embryo efter konstgjord befruktning. Endast embryon utan den i familjen påvisade mutationen återförs då till modern.

I de familjer där en mutation inte identifierats finns möjlighet till fosterdiagnostik med ultraljudsundersökningar, men flera av de förändringar som kan påvisas med denna metod kan inte bedömas tidigare än under graviditetens sista tre månader.

- **Genen TSC1** (9q34.13) kodar för proteinet hamartin. De flesta patogena mutationer i genen leder till trunkering av proteinet. Lokalisationen av mutationen har svag koppling till symtomens svårighetsgrad. Hamartin har en viktig roll i att stabilisera hamartin-tuberin-komplexet och stötta tuberins aktivering av GTP-as. Hamartin påverkar också cellcykeln samt är viktigt för dendrittillväxt, axonutveckling och synapsformation.
- **Genen TSC2** (16p13.3) kodar för proteinet tuberin. TSC2 och genen PKD1 överlappar varandra med 3 baspar. De vanligaste mutationerna är små deletioner/duplikationer och missense-mutationer. Tuberin aktiverar GTP-as genom reglering av mTORC1 och styr därigenom translation av proteiner och celltillväxt. Tuberins aktivitet regleras i sin tur av proteinerna AKT och ERK2 (hämmande) samt GSK3 och AMPK (aktiverande).
- Hamartin och tuberin bildar tillsammans ett komplex som reglerar celltillväxt och proliferation. De utgör nyckelproteiner i hämningen av AKT/mTOR-signalering och är också aktiva i andra signalsystem. Hamartin-tuberin kan också reglera mTORC2-komplexet och påverka cytoskelettet samt AKT-aktivering.

Majoriteten av mutationerna i TSC1 och TSC2 ger upphov till förlust av funktionellt protein. Detta leder i sin tur till minskad hämning av mTOR-signalering och ökad celltillväxt och proliferation. Denna ökade celltillväxt är orsak till de tumörformer som ses vid TSC. *En schematisk bild på proteinernas funktion visas i Bilaga 1.*

II. CNS

1. SEGA

Bakgrund

Subependymala noduli (SEN) längs ventrikelväggar ses på MRT hos 90–95 % vid TSC. SEN är godartade, behöver inte åtgärdas och har sällan klinisk betydelse. Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) är en långsamt växande histologiskt benign subependymal tumör, som oftast förekommer i anslutning till foramen Monroi, uni- eller bilateralt. SEGA finns hos cirka 10 % av patienterna med TSC. Man tror att subependymala noduli (SEN) kan utvecklas till SEGA.

SEGA kan ge symptom genom att de stänger av likvorcirkulationen, oftast i foramen Monroi, vilket resulterar i hydrocefalustecken (huvudvärk, illamående, kräkning, skelning, vertikal blickpares, papillödem, accelererande huvudomfång). De kan också orsaka masseffekt om de blir stora och ge trycksymtom (huvudvärk, illamående, kräkning). Ibland kan symptomen vara diffusa, såsom plötsliga beteendeförändringar och ökad anfallsfrekvens. Då SEGA ofta växer i anslutning till fornix kan de ge minnespåverkan.

Diagnostik av SEGA

Alla patienter med TSC ska genomgå MRT hjärna med frågeställning SEGA och hydrocefalus. Små, asymtomatiska SEGA kontrolleras med MRT med 1–3 års intervall. Vid tillväxt av SEGA utan symptom ska neurokirurg kontaktas och behandling eller tätare radiologiska och kliniska kontroller övervägas. Om symptom uppstår som ger misstanke på ökat intrakraniellt tryck eller masseffekt ska neurokirurg kontaktas och radiologisk undersökning göras. Vid akuta symptom krävs omedelbar kontakt med neurokirurg för avlastning av hydrocefalus alternativt resektion av tumören.

Behandling av SEGA

Behandlingsindikationen vid SEGA bör noga övervägas och diskuteras med neurokirurg med erfarenhet av TSC-patienter och behandling av SEGA.

Kirurgisk behandling med resektion av tumören är oftast förstahandsbehandling. Fördelar med kirurgisk behandling är att det oftast är en bestående behandlingseffekt med liten risk för recidiv. Nackdelar inkluderar risk för skada på fornix, blödning och infektion. Gammaknivsbehandling kan övervägas i enstaka fall vid små förändringar.

Behandling med mTOR-hämmare (*se Fördjupning IX*) är ett alternativ vid tumörer där en betydande operationsrisk föreligger exempelvis vid multipla eller kirurgiskt svåråtkomliga SEGA eller där patienten även har andra TSC-manifestationer,

exempelvis angiomyolipom som behöver behandlas med mTOR-hämmare. Behandling med mTOR-hämmare är icke-invasiv och ger ofta snabb minskning av tumörvolym. Dock ger de immunsuppression, det krävs lång behandlingstid, ibland livslång, och det finns risk för recidiv under eller efter avslutad behandling.

Beslut bör tas i samråd med familjen och med neurokirurg, barnneurolog, barnonkolog samt ibland övriga TSC-specialister.

Shunt och/eller endoskopiska ingrepp kan bli aktuella för att avlasta hydrocefalus.

2. Epilepsi

Orsaken till epilepsi vid TSC är inte helt klar men tuber antas bidra till epileptogenesen. Tuber är områden med dysgenesi och dysmorfa celler, men de är inte homogena eller statiska. En del förkalkas och utvecklar cystliknande förändringar, vilket man tror bidrar till att de blir än mer epileptogena. Tuber har en ökad mängd glutamatreceptorer i synapser och ett minskat antal GABA-erga interneuron.

Klinisk bild

Epilepsi är den vanligaste neurologiska funktionsnedsättningen vid TSC och beräknas förekomma hos 75–90 %. Epilepsi kan debutera när som helst under livet men oftast i tidig barndom. 70 % har anfallsdebut före 1 års ålder. Initialt är anfallen oftast fokala, ibland med sekundärgeneralisering. 38 % utvecklar infantila spasmer (IS). IS kan komma före, samtidigt eller efter fokala anfall. Nästan alla med IS får andra anfallstyper och över hälften får multipla anfallstyper där myoklona, toniska anfall och atypiska absenser förekommer. Anfallstyp och debutålder för epileptiform aktivitet beror delvis på lokalisationen av kortikala tuber.

Utredning

EEG visar ofta långsam bakgrundsaktivitet och fokala eller multifokala epileptiforma urladdningar. EEG-bilden utvecklas successivt med initialt spikes occipitalt till att senare lokaliseras frontalt. Gör alltid ett baslinje-EEG vid TSC-diagnos oavsett om anfall rapporteras. Därefter görs EEG utifrån klinisk indikation. Överväg video-EEG om det finns oklara symptom, förändrat beteende och misstanke om subkliniska anfall. MRT hjärna görs vid diagnos och upprepas för kontroller (*se Fördjupning II.1*) och utifrån kliniskt behov.

Infantila spasmer

Ofta debut vid 4–6 månaders ålder. Infantil spasm vid TSC skiljer sig från den vid annan etiologi. Spasmerna är oftare asymmetriska, mer diskreta i symptomen och

hypsarytmi är inte lika vanligt (< 50 %). Om misstanke finns på IS görs längre EEG (inklusive sömn) eller om möjligt video-EEG.

Anfallen är ofta svåra för föräldrar att känna igen och kan misstolkas som annorlunda beteende. Det är ofta lång delay mellan anfallsdebut och diagnos. Det är därför viktigt att informera och utbilda föräldrar om hur spasmer och fokala anfall ser ut så att de kan upptäcka dessa tidigt för insättande av behandling. Hos 5 % fortsätter spasmerna långt efter spädbarnsåret, s.k. epileptiska spasmer.

Lennox-Gastaut

Debuterar mellan 1 och 8 års ålder (medelålder 3 år). De flesta har haft IS innan. De drabbade får multipla anfallstyper med myoklona, atoniska, atypiska absenser. EEG: 1,5–2 Hz slow spike waveaktivitet. Majoriteten får en mycket terapiresistent epilepsi.

Behandling av epilepsi vid TSC

Antiepileptika (AED) är förstahandsbehandling. Andra behandlingsformer är epilepsikirurgi, dietbehandling med ketogen kost och vagusnervsstimulering (VNS).

Vid infantila spasmer

Förstahandsbehandling är vigabatrin (irreversibel GABA-transaminashämmare, som ökar mängden GABA i hjärnan). Det är mer effektivt än steroider. Risk för retinal toxicitet med irreversibel koncentrisk synfältsinskränkning finns. Troligen är mängden vigabatrin och durationen av behandlingen av betydelse. Eftersträva så låg dos och så kort behandlingstid som möjligt. Ska följas av oftalmolog för synfältsbedömning. I regel behövs ERG eller OCT för att bedöma retinal funktion. *Se vidare Fördjupning IV, Ögon*.

- Andrahandsbehandling: ACTH/kortikosteroider.
- Tredjehandsbehandling: andra AED, ketogen diet, epilepsikirurgi.

Vid Lennox-Gastauts syndrom

Breda AED som har indikation för både generaliserad och fokal epilepsi rekommenderas. Rufinamide vid toniska anfall. Vissa läkemedel som vanligen används vid fokala anfall kan ibland försämra anfall, exempelvis karbamazepin vid myoklonier. Corpus callosotomi kan övervägas vid droppattacker.

Vid fokala anfall

Det finns inte evidens för vilket AED som har bäst effekt. Den europeiska expertgruppen *(se Curatolo, referenser)* föreslår som förstahandsbehandling

vigabatrin om barnet är < 1 år samt karbamazepin/oxcarbazepin eller topiramat om > 1 år. Om man har prövat ≥ 2 AED utan effekt: Utred/överväg epilepsikirurgi. Om det inte är möjligt: Överväg ketogen kost och andra AED.

Epilepsikirurgi

I selekterade fall kan epilepsikirurgi med resektion av epilepsigivande område ge goda resultat. Överväg detta tidigt och alltid vid terapiresistent epilepsi. Då bör patienten remitteras till center med barnepilepsikirurgisk kompetens för utredning. Utöver resektion av epileptiskt fokus kan corpus callosotomi vara aktuellt.

Patienter med fokal epilepsi där anfallsstarten kan avgränsas till ett område och där överensstämmelse mellan semiologi, MRT-fynd och video-EEG-fynd finns har bäst chans till anfallsfrihet. Fokala lesioner kan även ge generaliserade anfall och infantila spasmer. Multifokala tuber utesluter inte kirurgiutredning. Studier visar att det ofta bara är en eller två tuber som utgör epileptogena foci. Förutom video-EEG och MRT görs ibland fördjupad utredning med SPECT, PET, MEG eller intrakraniell EEG-monitorering. En PET-ligand, alfa methyl tryptofan (AMT), har i enstaka studier bättre kunnat identifiera epileptogena tuber.

Ketogen diet

Överväg vid terapiresistens, särskilt hos yngre barn med refraktära infantila spasmer. Data är begränsade. Djurstudier talar för att ketogen kost ger hämning av mTOR-signalväg.

Vagusnervstimulator (VNS)

I dagsläget är VNS kontraindikation för MRT buk och därför mindre lämpligt vid TSC. Överväg vid svår terapiresistens. Data är begränsade. Anfallsfrihet uppnås mycket sällan.

mTOR-hämmande behandling (se Fördjupning IX)

I djurmodeller har mTOR-hämmare visat antiepileptisk effekt. En mindre studie av mTOR-hämmare (everolimus) vid SEGA visade anfallsförbättring hos drygt hälften. En stor randomiserad placebokontrollerad multicenterstudie (Exist-3) publicerades 2016 som visar signifikant anfallsreduktion av everolimus vid epilepsi på personer i åldern 2–65 år. Everolimus är nu godkänt i Sverige (och av EMA) för behandling på indikationen epilepsi. Djurstudier visar att både vigabatrin och ketogen kost ger hämning av mTOR-signalväg.

Tidig/förebyggande vigabatrin-behandling

Diskussion pågår huruvida tidig behandling med vigabatrin kan förebygga eller lindra epilepsin och förbättra kognitiv utveckling. En prospektiv studie har visat att epileptiska anfall vid TSC föregås av försämring av EEG-bilden. En mindre studie kunde visa att tidig vigabatrin-behandling vid multifokal epileptiform aktivitet på EEG, men före synliga anfall, förbättrade prognosen för både epilepsi och kognition. En stor multicenterstudie pågår för att se om detta kan bekräftas. I dag finns dock inte tillräckligt med evidens för detta och internationella guidelines har inte med detta som rekommendation. En europeisk TSC-expertgrupp *(Curatolo, se referenser)* föreslår dock att man vid tidig upptäckt av TSC gör EEG 1 gång/mån under första 6 månaderna, därefter var 6–8:e vecka till 1 års ålder och överväger vigabatrin om elektrografiska anfall tillkommer.

Prognos

Av dem med TSC och epilepsi utvecklar 2/3 en terapiresistent epilepsi (jämfört med 25–30 % vid epilepsi av annan etiologi). Trots det får 1/3 senare långtidsremission och 40 % kan på sikt sluta med antiepileptika.

Studier visar att prediktorer för svår epilepsi är duration av infantila spasmer (tid från start till behandling), förekomst och duration av hypsarytmi och TSC 2-genotyp. Riskfaktorer för psykisk utvecklingsstörning och autism är tidig anfallsdebut, infantila spasmer och terapiresistent epilepsi. TSC2-mutation ger svårare fenotyp jämfört med TSC1 och associeras med fler/ökad volym tuber, tidig anfallsdebut, IS och sämre kognitiv utvecklingsnivå.

3. Neuropsykiatriska tillstånd vid TSC

TSC-förändringarna i hjärnan är vanligen de som ger mest funktionsstörning för patienten. De leder ofta till epilepsi, kognitiv funktionsnedsättning, autism och beteendestörningar. Det finns ett starkt samband mellan dessa funktionsstörningar som sinsemellan kan förstärka varandra.

Den intellektuella förmågan vid TSC varierar från normal begåvning till svår utvecklingsstörning. Knappt hälften, cirka 48 %, av alla med TSC har en utvecklingsstörning.

Autism och autismliknande tillstånd är vanligt, cirka 50 %, med åtföljande tal- och kommunikationssvårigheter. Hyperaktivitet finns hos drygt 50 % av barnen med svår TSC. Sömnstörningar förekommer också ofta.

Dessa svårigheter för TSC-gruppen samlas under begreppet TAND (tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders).

Tabell 2. Vanliga symptom/funktionsnedsättningar/diagnoser inom TAND-begreppet.

Område	Symptom/funktionsnedsättning/diagnos
Beteende	Oro, nedstämdhet, aggressionsutbrott, uppmärksamhetsproblem, hyperaktivitet, impulsivitet, tvångsmässighet, kommunikationssvårigheter, självskador, ät- och sömnstörningar
Psykiatriska	Autismspektrumstörning, ADHD, depression,ångestsyndrom
Intellektuella	Utvecklingsstörning
Akademiska	Specifika svårigheter inom läsning, skrivning, räkning
Neuropsykologiska	Nedsättningar av exekutiv funktion, uppmärksamhet, språk, minne och visuospatial funktion
Psykosociala	Dåligt självförtroende, bristande familjefunktion, föräldrastress, relationssvårigheter.

Problem inom TAND-området är viktiga att identifiera eftersom de är möjliga att påverka med interventioner. För en individ med TSC ändras TAND-profilen med åldern vilket kräver uppmärksamhet på området under hela livet för att kunna anpassa stöd och behandling. En validerad TAND-checklista (*se Bilaga 2*) kan användas som stöd för behandlaren vid screening.

Vid plötsliga förändringar av TAND-symptom bör medicinska orsaker till förändringen uteslutas, såsom SEGA, epileptiska anfall eller njursjukdom.

Behandling av TAND-områden ska baseras på varje individs TAND-profil och skiljer sig inte från behandling av motsvarande tillstånd hos individer utan TSC. Efter att problemområden identifierats behöver fördjupad utredning och intervention planeras individuellt, ofta i ett multiprofessionellt team.

Neuropsykologisk utredning är viktig för bedömning av utvecklingsnivån och därigenom beslut om vilka stödinsatser som är lämpliga.

Vid tal- och språkstörningar behöver en kommunikationsutredning göras som grund för träning av språk och kommunikationsförmåga, där även alternativ och kompletterande kommunikation kan behöva användas. Barnpsykiatrisk kompetens kan behövas.

Regelbunden kontakt mellan sjukvård och förskola/skola och adekvata anpassningar i förskola/skola är mycket viktigt. Barn med TSC behöver ofta omfattande habiliteringsinsatser för att kompensera för funktionsnedsättningarna och stimulera utvecklingen.

Rekommendationer från arbetsgruppen:

- Screening med TAND-checklista varje år.
- Multiprofessionell bedömning en gång under småbarnsåren samt inför stadiebyten (ungefär vid 6, 9, 12, 15 ålder).
- Individuell bedömning av intervention utifrån kartläggning enligt ovan.

III. Njurar

Som grupp har barn med mutation i TSC2-genen en ökad frekvens renala avvikelser och svårare fenotyp jämfört med dem som har TSC1-mutation.

TSC2 och PKD1 generna ligger intill varandra på kromosom 16 och ibland kan båda vara inaktiverade, s.k. ”TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome” eller ”PKDTS”. Det leder både till TSC-manifestationer och till en tidigt debuterande, svår polycystnjure-sjukdom, med bild som vid autosomalt dominant polycystnjuresjukdom (ADPKD).

Njurmanifestationer vid TSC ökar med åldern, och förekommer hos upp till 80 %. Vanligast är angiomyolipom (75 %) och cystor (30–45 %). Njurcellscancer (renal cell carcinoma, RCC) är något vanligare än i normalpopulationen och uppges förekomma hos 2–4 % vid TSC.

Progress av njurförändringar (angiomyolipom och cystor) resulterar ofta med tiden i sänkt njurfunktion på grund av förlust av fungerande njurparenkym. Det finns också risk för hypertoni. Njurkomplikationer är den näst vanligaste dödsorsaken (den vanligaste hos vuxna) vid TSC, efter neurologisk sjukdom. Njurrelaterade dödsorsaker är främst retroperitoneal blödning, chronic kidney disease (CKD) och metastaserande malignitet.

1. Angiomyolipom

Prevalens, antal och storlek av renala angiomyolipom ökar med åldern, samt är fler och större hos flickor/kvinnor, vilket anses ha hormonell orsak. Angiomyolipom har ofta en tillväxtspurt i tonåren och hos unga vuxna. I vuxen ålder fortsätter de att växa hos cirka 2/3. Angiomyolipom förekommer även i lever och andra bukorgan *(se Fördjupning VIII)*.

Histologi

Angiomyolipom består i varierande grad av omogna glattmuskelceller, fettceller och blodkärl. Aneurysm förekommer ofta i tumören.

- Klassisk. Benign tumör/hamartom. Ofta bilaterala, multipla.

- Epiteloid, variant av angiomyolipom. Kan i sällsynta fall malignifieras (lokalt recidiv och/eller metastaser).
- Intraglomerulära förändringar (fett eller glattmuskelceller inne i glomerulus, ”mikroskopisk angiomyolipom”).

Komplikationer och symptom

Njurförändringarna kan vara symptomfria under lång tid.

- Blödning (hematuri, blödning i tumör eller retroperitonealt) som kan ge cirkulationssvikt och vara livshotande. Allvarlig blödning kan uppkomma subkapsulärt och perirenalt. Blödningsrisken har samband med vaskulariseringsgrad, storlek (> 3–4 cm) och eventuella aneurysms storlek (≥ 5 mm har ökad rupturrisk). Blödning kan även förekomma i små angiomyolipom. Blödningsrisken är högst i vuxen ålder.
- Flanksmärta och palpationsömhet på grund av masseffekt av angiomyolipom eller blödning.
- Hypertonirisken är ökad vid TSC. Hypertoni beskrivs vara vanligare hos TSC-patienter som har cystor och/eller angiomyolipom.
- Njursvikt. Ökad risk för sänkt njurfunktion vid bland annat bilaterala, stora angiomyolipom och rikligt med cystor. Embolisering och nefrektomi på grund av blödning ökar risken ytterligare för sänkt njurfunktion. (*Se III.4, Njursvikt*)

Diagnostik

MRT buk är förstahandsval då den ger mest information. DT kan användas om MRT inte finns tillgänglig eller är olämplig på grund av exempelvis implantat såsom VNS. Med MRT eller DT buk kan man även påvisa extrarenala angiomyolipom och tumörer, aortaaneurysm och coarctatio aortae. Ultraljud (UL) påvisar cystor bra men angiomyolipom kan missas med UL, speciellt om fettinnehållet är lågt. Om man gör MRT och UL samtidigt och förändringarna är små och jämförbara mellan de olika modaliteterna, kan man eventuellt växla mellan MRT och UL. ”Typiskt angiomyolipom” identifieras genom att man kan påvisa fett i tumören med MRT (alt. DT eller UL). Det kan vara svårare att se fettinnehåll om det finns blödning i tumören.

Behandling

Vid växande, asymtomatiskt angiomyolipom > 3 cm:

- Kontakt med nefrolog som oftast är den som initierar och följer upp behandling. Exakt behandlingsupplägg varierar beroende på lokal organisation. Önskvärt med diskussion i multidisciplinärt TSC-team.

- Förstahandsbehandling är mTOR-hämmare (*se Fördjupning IX*).
- Andrahandsbehandling är selektiv njurartärembolisering med efterföljande kortikosteroider (för att minska smärta och reaktion av vävnadssönderfall ”post-emboliseringssyndrom”). Embolisering kan bli aktuell vid stort angiomyolipom som inte svarat på mTOR-hämmare. Recidivrisken är cirka 24–45 % efter embolisering.
- Parenkymsparande resektion är tänkbar vid stort, växande angiomyolipom, speciellt vid riklig vaskularisering och om det finns aneurysm ≥ 5 mm. Resektion minskar mängden fungerande parenkym och ökar därmed risken för kronisk och terminal njursvikt.

Hemorragisk ruptur – akut tillstånd

- Behandlas akut med selektiv njurartärembolisering med efterföljande steroider (för att minska postemboliseringssyndrom).
- Nefrektomi bör om möjligt undvikas eftersom man då ökar risken för framtida kronisk och terminal njursvikt.

Övrigt

Vissa avråder från kontaktsport om det finns stora angiomyolipom, vilket kan tyckas rimligt. Evidens saknas.

2. Njurcystor

a) **Enstaka eller multipla cystor**, förekommer hos cirka 14–50 % av patienterna. De flesta har ett begränsat antal cystor som är små och sällan orsakar symptom. Ökat antal kan med tiden komprimera njurparenkymet och anses öka risken för hypertoni. Cystor är något vanligare hos pojkar och prevalensen ökar med åren.

b) **”TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome”/”PKDTS”**
När en deletion inaktiverar de båda generna TSC2 och PKD1 uppkommer en bild som vid ADPKD (autosomal dominant polycystic kidney disease). Avvikelsen uppges förekomma hos cirka 3 % vid TSC. Den brukar ofta diagnostiseras redan under första levnadsåret (82 %) med förstorade njurar och hypertoni som vid avancerad juvenil ADPKD. Tillståndet medför progredierande njurfunktionsnedsättning och bör handläggas av njurläkare.

c) **Glomerulocystic kidney disease**
En ovanlig variant som kan vara unilateral och kan ha segmentella lesioner med normal njurvävnad mellan. Kan upptäckas neonatalt på grund av förstorade njurar som har ökad ekogenicitet.

3. Njurcellscancer, RCC (renal cell carcinoma)

Ålder vid diagnos av RCC är lägre vid TSC (28–30 år) än vid sporadiskt förekommande RCC.

RCC uppges vara vanligare (2–3 %) vid TSC än i övriga populationen. RCC är ofta en typ av klarcellscancer som kan förekomma bilateralt och multifokalt. Risken för RCC är ökad vid TSC2-mutation och störst risk har förmodligen de med ”TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome”.

Malignitetsmisstanke bör uppstå vid accelererad tillväxt av en förändring utan påvisbart fett. Ställningstagande till vidare utredning (exempelvis öppen biopsi alternativt finnålsbiopsi med speciell teknik) bör göras om diagnosen är tveksam eller det finns lesioner som växer fortare än 0,5 cm/år.

Differentialdiagnostiken mellan angiomyolipom och malign tumör kan vara svår:

- **Bilddiagnostik.** Angiomyolipom utan synligt fett kan behöva speciell utredning. Den diagnostiska säkerheten vid differentiering mellan angiomyolipom och RCC, baseras på mängden fett i tumören, men cirka 5 % av angiomyolipomen innehåller mycket lite fett, och det finns RCC som innehåller små mängder fett. Vid tillväxthastighet ≥ 0,5 cm/år behövs skärpt övervakning och utredning med tanke på risk för RCC.
- **Njurbiopsi (immunhistokemi).** Melanocytmarkörer finns i klassiska och epiteloida angiomyolipom, men inte i RCC. Andra markörer finns för RCC men saknas i angiomyolipom.

4. Njursvikt

Sänkt njurfunktion, chronic kidney disease (CKD), förekommer hos 40 % redan i 50-årsåldern och dialysbehov är vanligare i denna grupp jämfört med övriga CKD populationen. CKD graderas 1-5 där slutstadiet är grad 5. Mer information om CKD finns på *www.renal.org/information-resources/the-uk-eckd-guide/ckd-stages*.

Njursvikt kan bland annat orsakas av utbredda cystor, multipla och stora angiomyolipom, sekundär fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS) och nefrektomi eller embolisering på grund av livshotande blödning. Njurbiopsi/PAD kan visa FSGS och interstitiella förändringar. Till skillnad från det akuta förloppet vid primär FSGS, är denna njursvikt och proteinuri långsamt progredierande. Njurfunktionsnedsättning förekommer även utan blödningskomplikationer. Behandling av CKD vid TSC skiljer sig inte från behandling av CKD med annan genes.

Hypertoni är vanligare i denna grupp, och ses hos vuxna i 27 %. Hypertoni förekommer även utan njursvikt. ACTH-behandling av infantil spasm kan orsaka hypertoni. Som hypertonibehandling rekommenderas angiotensine converting enzyme (ACE)-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB). Vid behandling

med mTOR-hämmare bör man dock inte använda ACE-hämmare på grund av ökad biverkningsrisk.

Blödningsrisk och viss ökad risk för malignitet gör att bilateral nefrektomi kan övervägas i samband med eventuell njurtransplantation. Eftersom mTOR-hämmare har en positiv effekt på hud- CNS- och lungmanifestationer, kan de övervägas som del i immunsuppressionen efter njurtransplantation.

5. Njursten

Njursten är något vanligare vid TSC än i befolkningen som helhet. Predisponerande faktorer är:

- Topiramat och zonisamid är karbanhydrashämmare, vilket leder till minskad citratutsöndring och därmed ökad risk för stenbildning.
- Ketogen diet med hyperkalciuri och hypocitraturi som följd ökar risken för stenbildning, vilket ytterligare gynnas av sänkt urat på grund av lågt urin-pH. Substitution med citrat ingår i dietbehandlingen vilket minskar risken.
- TSC med cystnjuresjukdom, då störd funktion i distala tubuli kan leda till hypocitraturi och därmed ökad risk för stenbildning.

Adekvat hydrering och citratsupplementering ingår i behandlingen av njursten. För att avlägsna njursten får man beakta blödningsrisken om det finns angiomyolipom. Vissa författare rekommenderar uretäroskopisk stenextraktion (URS), då extrakorporeal stötvågs-litotripsi (ESVL) och perkutan nefrolitotripsi (PNL) medför blödningsrisk.

6. Njurar – övrigt

Kärlanomalier som kan förekomma vid TSC är coarctatio aortae, mid-aortic syndrome med njurartärstenos och aortaaneurysm, förändringar som kan leda till njurpåverkan och hypertoni.

IV. Ögon

Förekomst av multipla retinala hamartom ingår som förstahandskriterium för TSC-diagnos. Hypopigmenterade retinala fläckar (s.k. achromic patches) ingår som andrahandskriterium.

1. Retinala hamartom

Retinala hamartom förekommer isolerade eller multipla hos cirka 30–50 % av barnen med TSC. De är extremt ovanliga hos barn utan TSC, men finns beskrivna vid neurofibromatos typ 1. Retinala hamartom liknar histologiskt de tuberösa skleroshärdar (tuber) som finns i hjärnan.

De ses som välavgränsade ljusa, vita- eller krämfärgade, rundade retinala förändringar. Ibland kan de vara kalcifierade och/eller knottriga, och beskrivs då som björnbärsliknande (mullberry tumors).

Hamartom är sällan kopplade till synfunktionsnedsättning eller andra ögonsymptom. I enstaka fall har det dock rapporterats tillväxt av centrala hamartom som komplicerats av ödem och blödning, vilket medfört synnedsättning. Laserbehandling av näthinnan rekommenderas om synnedsättning till följd av maculaödem kvarstår efter 4–6 veckor.

2. Hypopigmenterade retinala fläckar (achromic patches)

Dessa ses som skarpt avgränsade rundade områden i mittperiferin eller periferin av näthinnan hos knappt 40 % av barn med TSC. De är inte förknippade med någon funktionell påverkan.

3. Andra ögonavvikelser

Det finns få studier om andra ögonavvikelser, såsom brytningsfel, skelning och synnedsättning, hos barn med TSC. En ökad förekomst av brytningsfel är dock rapporterad och bör föranleda en noggrann undersökning av ögonläkare med cykloplegiska ögondroppar initialt. Enligt vår erfarenhet har barn med svåra TSC-symptom en ökad risk för avvikande synutveckling.

Vigabatrin (VGB) och risk för synfältsdefekter

Vigabatrin (Sabrilex®) är en selektiv, irreversibel hämmare av GABA-transaminas vilket medför en ökad nivå av GABA i hjärnan och därmed en antiepileptisk effekt. VGB är särskilt effektiv hos barn med TSC och i synnerhet vid infantila spasmer. VGB visade sig några år efter introduktionen på marknaden vara retinotoxisk och kan ge upphov till bilaterala irreversibla, koncentriska, perifera synfältsdefekter (SFD). Exakt patofysiologisk mekanism är inte känd. Hos vuxna är förändringarna irreversibla och vid fortsatt behandling progredierar synfältsinskränkningen till s.k. kikarsynfält som ger funktionell blindhet.

Långtidsprognosen för SFD hos barn är inte lika klarlagd. Vigabatrin-associerad SFD har rapporterats hos upp till en tredjedel av de barn som behandlas med vigabatrin. För vuxna är risken högre, upp till drygt 50 % drabbas. Risken för SFD ökar med durationen av behandlingen och ackumulerad totaldos. Behandlingstid kortare än ett år anses inte öka risken för SFD, men det finns rapporterat mild SFD redan efter 3 månaders behandling. Exakt vilken totaldos av VGB som kan anses vara riskfri är inte fastställd. Tidigare studier har rapporterat 1 000 gram, men senare studier har påvisat mild SFD i enstaka fall redan vid en totaldos på cirka 100 gram. Sammanfattningsvis medför en kortare behandlingstid med VGB än 6–12 månader

liten risk för SFD. Eftersom man initialt inte vet behandlingslängden rekommenderas baslinjeundersökning av ögonläkare i samband med insättning, om möjligt med ERG.

Vid behandlingsstart av VGB i alla åldrar ska familjen informeras om risken för SFD på sikt och en plan för ögonkontroller var 6:e till 12:e månad ska upprättas. VGB-dosen ska eftersträvas vara lägsta effektiva dos och vid terapisvikt ska behandlingen sättas ut. Aminosyran taurin har föreslagits som retinoprotektiv behandling vid VGB-terapi. Det saknas för närvarande evidens om taurinnivåerna sänks av VGB och därmed behöver supplementeras för att minska risken för SFD. Konsensus om generell rekommendation saknas för närvarande.

Metoder för kontroller av retinal funktion

a) Synfältsundersökning. Automatiserat SF, vanligen Humphrey Field Analyzer (HFA) eller Goldmann perimetri. För genomförbar och reproducerbar undersökning måste barnet vara motiverat och ha en utvecklingsålder av minst 6 år. Undersökningarna tar minst 4 minuter per öga. Konfrontationstest är en mycket förenklad perimetrisk metod för de minsta barnen.

b) Elektroretinogram (ERG). Detta mäter elektrofysiologiskt svar på ljusstimulans. ERG-förändringar föregår synfältsdefekter och är den säkraste metoden att upptäcka VGB-retinopati. Elektroder appliceras på ögonen eller i konjunktiva efter droppar med lokalanestetika och mydriatrika. Undersökningen kan utföras i vaket tillstånd hos barn som är samarbetsvilliga, men som inte medverkar till synfältsundersökning. Narkos krävs för barn under 6 år och vid intellektuell funktionsnedsättning. Metoden finns på några universitetssjukhus, men alla kan inte göra undersökningen i narkos. För närvarande görs de flesta undersökningar i Lund och Uppsala.

c) Optical coherence tomography (OCT) är en relativt ny metod som ger en datoriserad bild av retinas cell- och nervfiberlager och har god reproducerbarhet. Metoden anses vara känslig för att tidigt detektera VGB- retinotoxicitet med förtunnat nervfiberlager. Metoden kräver medverkan av barnet, men går snabbt och är lättare att genomföra än ERG-undersökning. Den är ännu inte fullt utvärderad eller validerad för att detektera VGB-retinopati. Tidiga och upprepade försök att genomföra OCT-undersökning med bedömning av perimakulära gangliecellslagret i samband med ögonkontroller rekommenderas.

V. Hud, tänder

1. Hud

Hudförändringar som kan ses vid TSC är:

- **Hypomelanotiska maculae** (depigmenterade vita fläckar) är den tidigaste hudlesionen, finns ofta från födseln, och förekommer hos 97 % redan första levnadsåren. Som förstahandskriterium för diagnos krävs ≥ 3 stycken som är minst 5 mm i diameter. De bleknar och blir mindre synliga under vuxenlivet.
- **Angiofibrom** är hamartom bestående av bindväv och kärl vilka uppkommer vid 3–4 års ålder och progredierar i antal och storlek under tonåren. De ses hos 80–90 % av personerna med TSC. De förekommer i hela ansiktet, men är mest uttalade på kinder och runt näsan.
- **Fibrösa cephala plack** (fibrösa bindvävsplack) sitter oftast i pannan, men ibland även i skalpen, eller perifert i ansiktet. Förändringarna kan finnas redan vid födelsen eller komma senare.
- **Unguala fibrom** är hamartom som utvecklas vid nagelbanden och uppkommer i tonåren. Bland vuxna med TSC förekommer unguala fibrom hos 70 % och kan ge symptom i form av smärta, blödningar och sekundära infektioner. De kan också försvåra nagelvård.
- **Shagreen patch** är en typ av bindvävsnevus, med vanligaste lokalisationen på den nedre delen av ryggen. Kan ses redan tidigt i barnaåren, men uppstår vanligen i tonåren, och förekommer hos ungefär 50 % av patienterna.
- **Konfetti-depigmenteringar** är en typ av hypomelanotiska små makulae (1-2 mm), vanligast på extremiteterna och ses redan i tidiga barnaår. De blir mindre synliga med åren.
- **Skin tag** kan förekomma rikligt på halsen redan i tonåren hos personer med TSC till skillnad från friska, där de förekommer först i medelåldern.

Se tabell på nästa sida för behandlingsalternativ vid hudförändringar.

Tabell 3. Behandlingsalternativ vid olika hudförändringar

Hypomelanotiska maculae	Kräver ingen behandling.
Angiofibrom	Utvärtes mTOR-hämmare ”off label”, ablativ laser eller excision av enstaka stora förändringar.
Fibrösa cephala plack	Djup excision ner i dermis.
Unguala fibrom	Ablativ laser eller kirurgi.
Shagreen patch	Kräver inte någon behandling.
Konfetti-depigmenteringar	Kräver inte någon behandling.
Skin tag	Kan lätt klippas bort.

Remiss till hudläkare vid omfattande eller symptomgivande hudförändringar. Mindre ingrepp kan utföras i lokalbedövning (ledningsanestesi eller nervblockad), under förutsättning att patienten kan medverka. Många patienter har en beteendeavvikelse, vilket gör att vissa ingrepp måste ske i narkos.

2. Tänder

Gör en detaljerad klinisk inspektion av tänderna. Leta efter gropar i emaljen (s.k. dental pits) och fibrom i tandköttet. Emaljförändringar och eventuella fibrom gör att tänderna behöver kontrolleras regelbundet av tandläkare med kunskap om TSC. Skicka remiss till specialisttandvård. Vid 7–9 års ålder eller tidigare görs en panoramaröntgen för att se om tanderuptionsstörningar förekommer i syfte att utesluta förekomst av bencystor. Det är också viktigt med förstärkt förebyggande tandvård då kariesrisken anses vara förhöjd och det är vanligt med samarbetsproblem i tandvårdssituationen på grund av beteendeavvikelser. Dregling, ät- och sväljsvårigheter förekommer ofta, varför det är värdefullt med munmotorisk träning och stimulering. Kompletterande tandläkarundersökning kan behövas före behandlingsstart med mTOR-hämmare *(se Fördjupning IX)*.

VI. Hjärta

Kardiella manifestationer av tuberös skleros visar sig i form av makroskopiska hamartom och arytmier.

1. Hamartom

Hos 50 % av individerna med TSC diagnostiseras hamartom i hjärtat. De kallas rabdomyom, muskelknutor, och består av myocyter, hjärtmuskelceller, som växer på ett abnormt sätt. De utvecklas under fosterstadiet, från graviditetsvecka 20. Vid upptäckt av intrakardiella tumörer under fostertiden bedöms de utgöras av rabdomyom i 80 % av fallen och bör följas upp med fetala ultraljud i graviditetsvecka 30 och 35. De växer fram till födelsen, men tillbakabildas vanligtvis under de första två levnadsåren. Rabdomyom uppkommer inte senare i livet. De är vanligtvis lokaliserade till interventrikulära septum och kamrarnas fria väggar. De kan vara stora och påverka hjärtats funktion, beroende på hur de interagerar med blodflödet och retledningssystemet.

Vid påverkan på funktion och flödesförhållanden kan kirurgi bli aktuell. Ett alternativ till riskfylld kirurgi kan vara behandlingsförsök med mTOR-hämmare, men denna behandlingsindikation är inte godkänd i Sverige. Hjärtsvikten behandlas med konventionella metoder.

2. Arytmier

Arytmier bedöms vara kopplade till rabdomyom lokaliserade i retledningsceller. Embryologiskt utvecklas retledningssystemet genom differentiering från myocyter till retledningsceller. De stora rabdomyomen, kan vara kopplade till arytmier, men trots att de går i regress, kvarstår risken för arytmier. Obduktionsmaterial har visat rabdomyomliknande fibrer, som invaderat retledningssystemet, utan att dessa varit framträdande på ultraljud. Det finns inte något som tyder på att förändringarna i retledningssystemet tillbakabildas. MRT kan ge en mer detaljerad bild av myokardiet.

Arytmier kan debutera när som helst, från fosterstadiet till vuxen ålder. De kan vara av mycket varierande karaktär. Takykardier, supraventrikulära, återkopplingstakykardier, förmaksflimmer, ventrikulära takykardier och bradykardier, inklusive AV-block III, finns rapporterade. Retledningssystemet kan vara påverkat vid sinusknutan eller AV-knutan och är kopplat till bradyarytmier och risk för plötslig död. Det kan finnas mikroskopiska rabdomyom som fungerar som substrat för återkopplingstakykardier liknande Wolf-Parkinson-White-syndrom.

Vid symptom av typen svimning, droppattacker och obehagskänsla i bröstet bör man utesluta arytmi som orsak. Symptomen kan vara diffusa och svårvärderade hos

den här patientgruppen, som kan ha både epilepsi med behandling och utvecklingsstörning med svårighet att uttrycka vad de känner.

Man rekommenderar uppföljning med EKG och 24-timmars EKG vart 3:e till 5:e år oavsett om synbara rabdomyom finns eller inte. Behandlingen av arytmier är den samma som för konventionell arytmibehandling; läkemedel, RF-ablation och pacemaker vid AV-block.

VII. Lungor

Vid TSC förekommer huvudsakligen tre olika engagemang i lungorna; lymfangioleiomyomatos (LAM), multifokal mikronodulär pneumocytär hyperplasi och klarcellstumörer.

Lymfangioleiomyomatos (LAM) drabbar 26–39 % av alla kvinnor med TSC men är mycket ovanligt hos män. LAM kan i sällsynta fall vara första symtomet på TSC. Det finns sporadiska former av LAM och man beräknar att de som orsakas av TSC utgör 40% av alla med LAM. Vid TSC debuterar LAM i fertil ålder och är under-diagnostiserat. Andfåddhet vid ansträngning är det vanligaste symptomet och misstolkas ofta som astma eller emfysem. Kvinnor med TSC kan ha minimalt eller asymtomatiskt lungengagemang och det är därför rekommenderat att göra High Resolution CT (HRCT) thorax vid 18 års ålder men tidigare om symptom. Man kan behöva upprepa undersökningen. Med HRCT anses att man har chans att upptäcka tidiga tecken. Vid svår LAM kan det krävas lungtransplantation. Finns studier som visar effekt av m-TOR hämmare men att försämring uppstår så snart behandlingen stoppas.

VIII. Övriga organ

1. Abdomen

Godartade polyper i mage och tarm är vanliga, asymtomatiska och utgörs oftast av adenom eller hamartom. I levern finner man främst angiomyolipom och cystor som sällan ger symptom och förkommer hos cirka 25–30 % av personerna med TSC. Om de blir stora kan de fylla ut buken och ge smärta. Manifestationer i mjälten är extremt ovanligt och då rör det sig om hypervaskulariserade hamartom. Förändringar i bukspottkörteln är ovanliga men kan utgöra neuroendokrina tumörer som är behandlingskrävande. Det är därför viktigt att vid abdominal bilddiagnostik också bedöma övriga organ utan att för den skull göra riktad diagnostik om det inte förekommer symptom. Cystor, angiomyolipom och hamartom kan förekomma också i uterus, ovarier och binjurar, men är mycket ovanliga.

2. Skelettet

I skelettet förekommer tre olika manifestationer: cystor, fibrotisk dysplasi och sklerotiska förändringar som oftast upptäcks som bifynd vid bilddiagnostik av andra organ. Cystor finner man oftast i hand- och fotskelettet och de ger vanligen symptom senare i livet. De sklerotiska förändringarna är multipla, förekommer oftare hos flickor och är vanligen lokaliserade i ryggraden. De ger sällan symptom men kan felaktigt tolkas som skelettmetastaser senare i livet. De kan ibland vara det första uppmärksammade symptomet på TSC.

3. Blodkärl

Manifestationer i blodkärl är mycket ovanligt, men det förekommer aneurysm i aorta, njurar, lever och intrakraniellt. Vid symptom bör angiografi göras. Det kan också förekomma ocklusioner och stenoser i alla blodkärl.

IX. Behandling med mTOR-hämmare

(mTOR= mammalian target of rapamycin)

Bakgrund

För utförligare beskrivning av underliggande patofysiologi, *se Fördjupning I; Genetik, och patofysiologi* och *Bilaga 1*. Minskad eller utebliven hämning av mTOR-signalering vid TSC leder till ökad celltillväxt och cellproliferation ,vilket i sin tur orsakar olika tumörer.

mTOR-hämmare påverkar den underliggande patofysiologin vid TSC genom att blockera aktivering av mTOR-komplexet och minskar därmed tumörbildning. 2004 godkändes sirolimus för immunsuppression till vuxna efter organtransplantation. mTOR-hämmare används även inom onkologin.

EXIST-studierna med flera har visat tillfredsställande tumörrespons och säkerhetsprofil av mTOR-hämmare vid behandling av jättecellsastrocytom (SEGA) och angiomyolipom samt reducering av anfallsfrekvens vid terapiresistent epilepsi. 2010 godkändes everolimus för behandling av SEGA oavsett ålder och 2012 för behandling av angiomyolipom hos vuxna. Nyligen godkändes everolimus (Votubia®, dispergerbar) som tilläggsbehandling av terapiresistent epilepsi vid TSC. Everolimus rekommenderas i internationella guidelines som förstahandsbehandling för barn med angiomyolipom trots att godkännande endast finns för vuxna.

De orala mTOR-hämmare som är tillgängliga är everolimus (rapamycinanalog) och sirolimus (rapamycin). För oral behandling vid TSC används everolimus.

Se nästa sida för utredning/provtagning inför behandling.

Utredning/provtagning inför behandling med mTOR-hämmare:

1. Koncentrationsbestämning av antiepileptiska farmaka.
2. Blodstatus med differentialräkning.
3. ASAT, ALAT, bilirubin, ALP, γ-GT, PK.
4. f-glukos, HbA1c, kolesterol, triglycerider, HDL, LDL, LDL/HDL-kvot
5. Kreatinin, cystatin C, natrium, kalium, kalcium (fritt), albumin, fosfat, magnesium.
6. Iohexolclearance eller motsvarande GFR-mätning, speciellt om sänkt njurfunktion misstänks (sänkt eGFR från creatinin kreatinin och cystatin C).
7. Kontrollera serologi för CMV, EBV, VZV, HSV, HIV, hepatit B (HBsAG, anti-HBc, anti-HBs), hepatit C, hepatit A. Immunoglobulin och även erytrocyttransfusioner kan interferera med svar på vaccin på grund av passivt tillförda antikroppar.
8. Urinsticka (albumin, glukos, erytrocyter, leukocyter), U-albumin/kreatinin i morgonurin.
9. Sedvanligt status inklusive blodtryck, längd och vikt.
10. Genomgång av aktuella läkemedel.

Eventuella infektioner ska behandlas innan behandling med everolimus startas. Tandläkarundersökning kan behövas före behandlingsstart, eftersom det kan finnas bakteriellt infektionsfokus som behöver behandlas.

Barn som har eller har haft lungsjukdom eller andningsproblem bör utredas (lungfunktion, syremättnad etc.) av lungläkare före behandlingsstart.

Vaccination före behandling med mTOR-hämmare

Se över barnets vaccinationer i god tid och vaccinera vid behov innan det är dags att behandla med immunsuppressivt läkemedel! Vid brådskande behandling kan vaccinering med levande vaccin inte prioriteras.

- Allmänna vaccinationsprogrammet – se över barnets vaccinationer!
  För allmänna vaccinationsprogrammet, se https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vaccinationsprogram/allmant-program-for-barn
- MPR (M-M-RVAXPRO, Priorix) är levande vaccin, som inte ska ges vid immunsupprimerande behandling. Om patienten är ”nära ålder för vaccination” vaccineras tidigare än programmet.
- Varicella (Varilix) är levande vaccin och ska inte ges under immunsupprimerande behandling. Kan ges från 9 månaders ålder, två doser ges med minst 4 veckors intervall. Andra dosen ska ges senast 1 månad före

start av immunsupprimerande behandling. Minst 1 månad bör gå mellan varicellavaccin och mässlingsvaccin/MPR om båda ska ges.

- Pneumokockvaccin (ingår nu i det allmänna vaccinationsprogrammet för barn).
- Vaccination mot Hepatit A och B rekommenderas till barn i familjer som brukar resa utomlands. Twinrix Paediatric kan ges till icke immuna barn och ungdomar från 1 till och med 15 års ålder. Standardschema innebär 3 doser. (Andra dosen ges 1 månad efter den första och den tredje dosen ges 6 månader efter den första dosen)
- Levande vaccin (varicella, MPR, gula febern, tuberkulos) ska vara avslutad 1 månad före start av immunsuppression och ska inte ges under sådan behandling. Informera föräldrar angående levande vaccin. Influensavaccin ska ges som injektion, inte nasalt.

Behandling med mTOR-hämmare, everolimus.

För utförlig information om läkemedlet hänvisas till FASS!

Everolimus, Votubia® finns som dispergerbar tablett på 2, 3 och 5 mg och som vanlig tablett på 2,5, 5 och 10 mg. Dispergerbar tablett ska tas som en suspension och får inte sväljas hel, tuggas eller krossas. Absorption och åtföljande eliminering av everolimus påverkas av substanser som påverkar CYP3A4 och/eller PgP.

Tabell 4. Påverkan på serumkoncentrationen av CYP3A4- eller PGP-inducerare/hämmare.

Inducerare – minskar koncentrationen av everolimus	**Hämmare – ökar koncentrationen av everolimus**
Rifampicin	Ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol
Dexametazon	Erytromycin, claritromycin
Fenytoin, fenobarbital	Ciprofloxacin
Karbamazepin	Flukonazol, itraconazol,
Oxkarbazepin	Indinavir
Prednisolon	Verapamil, amlodipin
Johannesört, echinacea	Cimetidin, ranitidin
	Cyklosporin
	Grapefruktjuice, ginko

Upplys föräldrar/patienter om risk för interaktioner inför behandlingsstart och vid andra vårdkontakter.

Dosering av everolimus:

Rekommendation enligt FASS: Startdos 4,5 mg/m² (7 mg/m² för barn mellan 1 och 3 år). Beroende på samtidigt bruk av hämmare/inducerare av CYP3A4 och/eller PgP kan dosen behöva justeras upp eller ned. Vår erfarenhet är att uppjustering av startdos till 6 mg/m² fungerar väl om har samtidig behandling med inducerare.

En enkel doseringsstrategi vid starten kan vara: 2,5 mg till förskolebarn, 5 mg till skolbarn och 7,5 mg till tonåringar. Fortsatt dosering titreras utefter läkemedelskoncentrationer (dalvärde) och effekt på tumören. Dalvärdet är huvudsakligen till för att undvika toxiska nivåer. Dosen titreras till en dalkoncentration på (3)5–15 ng/ml.

Läkemedlet ska tas samma tid och på samma sätt (med eller utan mat) varje dag. Informera om att grapefruktjuice och vissa örtmediciner (se ovan) ska undvikas.

Vid nedsatt leverfunktion – se FASS.

Ge recept på Andolex för mungurgling redan vid behandlingsstart, *se Biverkningar*.

Uppföljning vid behandling med mTOR-inhibitor

Koncentrationsbestämning (dalvärde)

- Cirka 2 veckor efter start (1 vecka vid ålder < 3 år)
- Efter byte mellan dispergerbar och vanlig tablett
- Efter eventuell behandlingsstart/utsättning av CYP 3A4-inducerare eller CYP 3A4-hämmare, eller ändrad dosering av dessa
- Vid leverpåverkan
- Fortsättningsvis kontrolleras dalkoncentrationen var fjärde vecka tills en stabil dos har uppnåtts. Sedan bör dalkoncentrationen kontrolleras var tredje till sjätte månad under hela behandlingstiden (huvudsakligen för att undvika toxiska nivåer).

Utvärdering efter 6 veckor

- Dalkoncentration everolimus, blodstatus, f-glukos, blodfetter.

Se följande sidor för utvärdering efter längre behandling.

Utvärdering efter 3 månader

- Klinisk undersökning.
- Vid SEGA: MRT hjärna 3 månader efter start av everolimus, tidigare vid symptom, därefter var sjätte månad. Vid angiomyolipom: ultraljud buk/njurar efter 3 månader.
- Lab-analyser
  1. Dalkoncentrationen av everolimus
  2. Koncentrationsbestämning av antiepileptiska farmaka
  3. Blodstatus med differentialräkning
  4. ASAT, ALAT, bilirubin, ALP, PK, γGT
  5. f-glukos, HbA1c, kolesterol, triglycerider, HDL, LDL, LDL/HDL-kvot
  6. Kreatinin, cystatin C, natrium, kalium, calcium (fritt), albumin, fosfat, magnesium
  7. Urinsticka (albumin, glukos, erytrocyter, leukocyter), U-albumin/kreatinin i morgonurin

Utvärdering efter 6 månader

- Klinisk undersökning
- MRT hjärna och/eller buk beroende av behandlingsindikation
- UL-buk/njurar (jämförelse med MRT)
- Laboratorieanalyser som vid 3 månader
- Koncentrationsbestämning av antiepileptiska farmaka om dosändring
- Iohexolclearance (alt. CrEDTA) – i synnerhet om rutinlab indikerat sänkning av GFR
- EEG v.b.

Behandlingseffekt på angiomyolipom kan ofta ses efter 6 månader.

Utvärdering efter 9 månader

- Klinisk undersökning
- Laboratorieprover som vid 3 månader

Utvärdering efter 12 månader

- Klinisk undersökning
- UL-buk/njurar
- MRT hjärna och/eller buk beroende av behandlingsindikation
- Laboratorieanalyser som vid 3 månader
- Iohexolclearance (alternativt CrEDTA) – om rutinlab indikerar ytterligare sänkt GFR efter start av mTOR-hämmare.
- EEG v.b.

Biverkningar/toxicitet vid everolimusbehandling

Ett flertal studier rapporterar tillfredsställande säkerhetsprofil hos barn, även de yngsta (nyfödda med rabdomyom). Behandlingen bör på grund av laktosinnehåll inte ges till personer med vissa sällsynta metabola sjukdomar. Om everolimus ges samtidigt med ketogen diet bör försiktighet iakttagas då båda behandlingarna innebär risk för hyperlipidemi.

De vanligaste biverkningarna är stomatit/mukosit/munsår (cirka 50 %), hyperkolesterolemi (20–40 %), hypertriglyceridemi (12–50 %), infektioner (ÖLI, nasofaryngit, sinuit, pneumoni, 40–70 %), hypofosfatemi (11 %), oregelbunden menstruation och amenorre (13–38 %), hematologiska avvikelser (leukopeni, neutropeni, 10–40 %) och proteinuri (4–30 %).

Om biverkan är så svår att man behöver sänka dosen, halverar man aktuell dos. Om tablettstyrkan inte medger att man går ner till 50 %, kan varannandagsbehandling vara ett alternativ. Om biverkan kvarstår eller återkommer, sätter man ut everolimus 3–14 dagar till dess att symptomen försvunnit eller är lindriga. Återinsättning görs sedan med lägre dos.

Lungtoxicitet/icke infektiös pneumonit

Detta drabbar 5–36 % och kommer vanligtvis efter en längre tids (6–12 månader) användning av mTOR-hämmare. De som redan före behandling har haft nedsatt lungfunktion eller lungsjukdom kan löpa större risk. För diagnos krävs noggrann utredning för att utesluta infektiös orsak (inklusive Pneumocystis jiroveci pneumonia och Legionella) och annan lungsjukdom. Noggrann utredning med bland annat lungfunktionstest, (high resolution CT, HRCT) görs. Redan vid lätt pneumonit ska dosreduktion övervägas. Vid välgrundad misstanke om svår pneumonit (symptom, radiologi, syrgasberoende) ska mTOR-hämmare sättas ut och steroider samt antibiotika ges (avseende steroider förslag från TSC expert på njurar, dr John Bissler: Prednisolon 0,5–1 mg/kg, max 60 mg, i 3–7 dagar följt av nedtrappning). När patienten är asymtomatisk kan man försiktigt återinsätta mTOR-hämmaren. I de

allra svåraste fallen (livshotande, grad 4) är återinsättning kanske inte möjlig – diskussionsfall med (internationell) expertis.

Patienterna/föräldrarna ska informeras om att rapportera nytillkomna eller försämrade andningsbesvär.

Infektioner

Även om studier som EXIST 1 och 2 har inte har kunnat påvisa ökning av infektioner jämfört med placebo, har mTOR-hämmare immunsuppressiva egenskaper som predisponerar för bakteriella-, svamp-, protozo- och virusinfektioner inklusive opportunister samt reaktivering av tidigare infektioner.

Det har hos transplanterade med everolimus beskrivits lokala och systemiska infektioner inkluderande potentiellt livshotande pneumoni, andra bakteriella infektioner, invasiva svampinfektioner (aspergillos, candidiasis), pneumocystis pneumoni (PCP, PJP) och virala infektioner inklusive reaktivering av hepatit B-virus.

Svåra, och i vissa fall fatala, infektioner har även förekommit hos TSC-patienter med everolimus. Eventuella infektioner ska behandlas och vara helt utläkta innan mTOR-hämmare återinsätts. Tänk på tandstatus. Lättare infektioner som kan uppkomma, behandlas under pågående mTOR-hämmare. Vid feber ≥ 38,5° ska antibiotika ges och uppehåll med mTOR-hämmaren övervägas. Vid systemisk svampinfektion ska everolimus sättas ut och infektionen behandlas.

Information ges till patient/föräldrar om att söka hjälp vid infektionstecken och observans när det gäller exempelvis sår med infektionsrisk. Undervisning om handhygien och liknande ingår.

Mukosit, stomatit

Detta är den vanligaste, och för patienten kanske den mest besvärande, biverkan. Munsår på insidan av läpparna, lateralt på tungan, i mjuka gommen och buckala mukosan. Oftast enstaka eller upp till 3 runda, vitaktiga sår som är reversibla och i vissa fall kan försvinna efter 2–4 veckor utan att behandlingen sätts ut. Efter utläkning av lättare sår kan man, om behandlingen har satts ut, gå in med samma dos igen. Vid svåra sår kan tillfälligt uppehåll med behandlingen behövas och man startar då med lägre dos efter utläkning. Såren kan återkomma vid hög läkemedels-koncentration. Stora (> 1 cm) eller herpetiforma (utan herpes) långvariga sår på tungryggen, i hårda gommen eller gingiva, är mindre vanligt.

Det är viktigt att informera om att denna biverkan är vanlig. God munhygien är viktig och mjuk tandborste och mild tandkräm kan vara bra. Undersök munnen vid uppföljning efter insatt everolimus.

I litteraturen rekommenderas ibland antiseptisk munsköljning, is och liknande som smärtlindring liksom jod och lokala analgetika. Tillfällig behandling med lokala

steroider (klobetasol, triamcinolon) kan ge snabb lindring och läkning. Andra behandlingsmöjligheter som beskrivs är sukralfat (Andapsin) 0,1 g/ml för lokal behandling direkt på såret. Kan sväljas.

Skriv vid behandlingsstart recept på Andolex (antiinflammatoriskt lokalanestetikum) som var 2–3:e timme baddas på blåsorna eller gurglas 30 sekunder och spottas ut. Ska inte sväljas! Bensokain kan också hjälpa (bedövar).

Vissa författare anser att det kan hjälpa med Vitamin B- och zinktillskott före start av everolimusbehandling.

Hudtoxicitet

12–22 % drabbas. Förekommer som makulopapulöst, ibland pustulöst acneliknande utslag, torrhet, eksem, hudmissfärgning och nageldystrofi. Vanligast på huvud och bål och är ibland kliande. Fotosensitivitet förekommer mest de första veckorna av behandlingen. OBS! Informera om vikten av solskydd (kläder, hög solskyddsfaktor). Hudreaktionerna är ofta milda och självläkande. V.b. kan lokala steroider användas. Retinoider ska inte användas. För att skona huden rekommenderas löst sittande kläder, kort ljummen dusch och trycktorkning samt mjukgörande kräm.

Metabola rubbningar

Hyperlipidemi 20 % (kolesterol, triglycerider, HDL, men också LDL). Kan bero på sänkt lipoproteinlipas-aktivitet. Behöver sällan behandlas annat än med kostråd och livsstilsförändring. Svåra rubbningar (grad 3–4 som innebär kolesterolvärden > 10 mmol/l och triglycerider > 5 mmol/l) kräver behandling (ökad risk för hjärt–kärlsjukdom och pankreatit). Utöver kost- och livsstilsförändring kan svår hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi behandlas med statiner respektive fibrater. Lipidprofil och blodsocker kontrolleras var 6–8:e vecka (den första tiden och vid patologi). Hyperglykemi (22 %) är oftast inte kliniskt signifikant om det inte rör en person som redan har diabetes, och då ska behandlas. Övervakning av f-glukos. Hypofosfatemi, hyperurikemi och ökad LD kan ses vid everolimusbehandling.

Benmärgssuppression

Megakaryocyterna drabbas oftast. Ger trombocytopeni och neutropeni (hos 7–10 %) som sällan orsakar blödning eller infektioner och därmed inte behöver behandling eller sjukhusvård. Behandling kan ges med transfusioner (vid TPK < 75–50 x 10^9/l) eller filgrastim/exempelvis Neupogen (vid neutrofila < 1,0–0,5 x 10^9/l). mTOR-hämmare kan behöva sättas ut temporärt, men kan ofta återinsättas med dosjustering. Anemi förekommer i 8–13 % av fallen vid behandling med mTOR-hämmare, men kan även vara kopplat till njursvikt.

Njurpåverkan

Tubulär påverkan som kan leda till hypokalemi och hypofosfatemi kan vara speciellt märkbart hos patienter med TSC som redan har njurpåverkan, speciellt de som har samtidig polycystnjuresjukdom (TSC2/PKD1 contigious gene syndrome). I studien EXIST2 har det visat sig att patienter med everolimus hade lägre andel (5 %) renala biverkningar (proteinuri, kreatininstegring) än de som fick placebo (15 %).

Övergående akut njursvikt förekom endast i behandlingsgruppen (2,5 %). Det är viktigt med monitorering av njurfunktion och proteinuri. Proteinuri och mikroalbuminuri som inte är tillfällig, behandlas vanligtvis med angiotensin-converting enzyme (ACE)-hämmare eller angiotensin-receptorblockerare (ARB), men många författare avråder från dessa vid samtidig everolimusbehandling på grund av ökad risk för biverkningar exempelvis angioödem. Vid progredierande proteinuri (> 1g/d) och nefrotiskt syndrom bör utsättning av everolimus övervägas, liksom vid progressiv GFR-sänkning till värden < 30 ml/min även om det kan vara den underliggande TSC-patologin som orsakar försämringen.

Gonader och reproduktion

Vanligast är menstruationsrubbning, (amenorre hos 23–38 %), som går över spontant eller efter progesteronbehandling. Ovarialcystor har rapporterats. Eventuella effekter på tillväxt, utveckling och reproduktion anses otillräckligt undersökt, men i den förlängda EXIST 1-studien (4 år) ger kliniska data inga hållpunkter för rubbning av tillväxt eller pubertetsutveckling. Data från transplanterade barn som fått everolimus i upp till 11 år, visade heller inga rubbningar i tillväxt och pubertetsutveckling.

Försämrad sårläkning

Riskfaktorer är ålder, fetma, vit hudfärg och hög dos mTOR-hämmare. mTOR-hämmare ska sättas ut 1–2 veckor före planerad större, invasiv kirurgi och kan återinsättas när ärret är läkt.

Gastrointestinala biverkningar

– till exempel diarré, kräkningar och illamående, förekommer (13–17 %). Oftast inga svåra gastroenteriter. Behandlas v.b. symtomatiskt.

Trötthet, orkeslöshet och **förändrad smak** är relativt vanligt. Dossänkning brukar räcka.

Kapitel 4. Övrigt

Multidisciplinära team

TSC är en multiorgansjukdom och det behövs därför ett multidisciplinärt omhändertagande. Symptom kan vara svårtolkade och likartade symptom kan komma från flera olika organ, till exempel kan ökande oro komma från växande tumör i njure eller hjärna alternativt ökad neuropsykiatrisk problematik. Utredningen behöver ofta samordnas exempelvis vid behov av MRT i narkos görs med fördel undersökning av hjärna och njurar samtidigt. Ofta kan ögonläkaren passa på att titta i ögonbottnarna samtidigt. Behandlingsalternativ behöver diskuteras utifrån nytta för olika organsystem. Olika specialister behöver samlas för att diskutera och samordna utredning och behandling.

Lokala multidisciplinära team behöver utvecklas för att optimera kvalitet och omhändertagande av patienten och dennes familj. Det bör ske utifrån de lokala förutsättningarna där de kan utvecklas inom ett regionsjukhus eller universitetssjukhus eller inom en hel region, Regionala multidisciplinära team. Ett sådant team byggs upp successivt, men en fördel är om teamet kan innehålla barnneurolog, neurokirurg, onkolog, nefrolog, barnpsykiater, kardiolog, hudläkare och genetiker.

Ett Nationellt TSC-expertteam bildades 2014 på initiativ av intresseorganisationen TSC Sverige. Syftet är att vara ett kunskapscenter dit de lokala eller regionala TSC-teamen kan vända sig för diskussion och second opinion. Samarbete finns med Centrum för Sällsynta diagnoser i Göteborg, Drottning Silvias barnsjukhus (*Se Socialstyrelsen, Sällsynta sjukdomar*).

Övergången till vuxenlivet

Att bli vuxen innebär ett ökat eget ansvar och frigörelse från sina föräldrar. Det är viktigt att tidigt jobba med självständighet för barnet med TSC och att successivt ge det eget ansvar efter förmåga. Ofta behöver föräldrarna stöd för att kunna tillåta den processen och för att ge ungdomen den integritet som den behöver. Eftersom TSC involverar så många olika organ är en koordinator som tar ett samlat ansvar för uppföljningen oerhört viktig både under barndomen och för att göra övergången till vuxenlivet lättare. Ungdomen med TSC bör tidigt få så mycket kunskap som möjligt

om sitt tillstånd och det bör repeteras och ges både med och utan förälders närvaro. Även om barnet har nedsatt begåvning eller neuropsykiatrisk problematik ska vårdgivare prata direkt till barnet/ungdomen på ett för dem förståeligt sätt.

Eftersom den vanligaste manifestationen av TSC är neurologisk överförs de flesta vid 18 års ålder till vuxenneurologen, som också bör ha en koordinerande funktion för uppföljning av övriga organsystem. Det bör eftersträvas ett gemensamt besök med remitterande barnneurolog och mottagande vuxenneurolog. Om man har följt detta dokument är det av värde att låta mottagande läkare få ta del av det. Övriga specialiteter förutom barn- och ungdomspsykiatrin behåller sitt patientansvar också efter övergången.

Länkar

Klicka på länken för att komma till en sida.

- **Socialstyrelsen** *www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/tuberosskleros*
- **Ågrenska** *http://www.agrenska.se*
- **Läkemedelsverket** *https://lakemedelsverket.se*
- **Läkemedelsboken** *https://lakemedelsboken.se*
- **Vårdguiden 1177** *http://www.1177.se*
- **Svensk Neuropediatrisk förening** *http://snpf.barnlakarforeningen.se/*

Intresseorganisationer

- ***Patientföreningen i Sverige*** *www.tsc-sverige.se*
- ***Patientföreningen Internationella*** *www.tscinternational.org*
- ***Patientföreningen i USA, Tuberous Scleosis Alliance*** *www.tsalliance.org*

Referenser

Internationella konsensus-artiklar

Northrup, H. and D.A. Krueger, Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 Iinternational Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol, 2013. 49(4): p. 243-54.

Krueger, D.A. and H. Northrup, Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol, 2013. 49(4): p. 255-65.

Roth, J., et al., Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. Pediatr Neurol, 2013. 49(6): p. 439-44.

Curatolo, P., S. Jozwiak, and R. Nabbout, Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol, 2012. 16(6): p. 582-6.

Henske, E.P., et al., Tuberous sclerosis complex. Nat Rev Dis Primers, 2016. May 26;2:16035. Review.

I. Genetik

www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/

Lam, H.C., J. Nijmeh, and E.P. Henske, New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex. J Pathol, 2017. 241(2): p. 219-225.

II. CNS

Campen, C.J. and B.E. Porter, Subependymal Giant Cell Astrocytoma (SEGA) Treatment Update. Curr Treat Options Neurol, 2011. 13(4): p. 380-5.

Jansen, F.E., et al., Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. Epilepsia, 2007. 48(8): p. 1477-84.

Evans, L.T., R. Morse, and D.W. Roberts, Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a review. Neurosurg Focus, 2012. 32(3): p. E5.

Arya, R., et al., Long-term outcomes of resective epilepsy surgery after invasive presurgical evaluation in children with tuberous sclerosis complex and bilateral multiple lesions. J Neurosurg Pediatr, 2015. 15(1): p. 26-33.

Jozwiak S., et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. Eur J Paediatr Neurol. 2011 Sep;15(5):424-31.

Curatolo, P., S. Jozwiak, and R. Nabbout, Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol, 2012. 16(6): p. 582-6.

French, J.A., et al., Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016 Oct 29;388(10056):2153-2163.

de Vries, P.J., et al., Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. Pediatr Neurol, 2015. 52(1): p. 25-35.

III. Njurar

Henske, E.P., Tuberous sclerosis and the kidney: from mesenchyme to epithelium, and beyond. Pediatr Nephrol, 2005. 20(7): p. 854-7.

Rakowski, S.K., et al., Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. Kidney Int, 2006. 70(10): p. 1777-82.

Dixon, B.P., J.C. Hulbert, and J.J. Bissler, Tuberous sclerosis complex renal disease. Nephron Exp Nephrol, 2011. 118(1): p. e15-20.

De Waele, L., L. Lagae, and D. Mekahli, Tuberous sclerosis complex: the past and the future. Pediatr Nephrol, 2015. 30(10): p. 1771-80.

Eijkemans, M.J., et al., Long-term Follow-up Assessing Renal Angiomyolipoma Treatment Patterns, Morbidity, and Mortality: An Observational Study in Tuberous Sclerosis Complex Patients in the Netherlands. Am J Kidney Dis, 2015. 66(4): p. 638-45.

Kingswood, J.C., et al., Review of the Tuberous Sclerosis Renal Guidelines from the 2012 Consensus Conference: Current Data and Future Study. Nephron, 2016. 134(2): p. 51-58.

Sun P, Liu J, Charles H, Hulbert J, Bissler J. Outcomes of angioembolization and nephrectomy for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: a real-world US national study. Curr Med Res Opin. 2017 Mar 21:1-7.

IV. Ögon

Rowley, S.A., F.J. O'Callaghan, and J.P. Osborne, Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. Br J Ophthalmol, 2001. 85(4): p. 420-3.

Franz, D.N., Non-neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex. J Child Neurol, 2004. 19(9): p. 690-8.

Akinci, A., et al., Refractive errors and strabismus in children with tuberous sclerosis: a controlled study. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2009. 46(6): p. 345-8.

Aronow, M.E., et al., Tuberous sclerosis complex: genotype/phenotype correlation of retinal findings. Ophthalmology, 2012. 119(9): p. 1917-23.

Li, L.H., et al., Findings of perinatal ocular examination performed on 3573, healthy full-term newborns. Br J Ophthalmol, 2013. 97(5): p. 588-91.

Riikonen, R., Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms. CNS Drugs, 2014. 28(4): p. 279-90.

Westall, C.A., et al., Vigabatrin retinal toxicity in children with infantile spasms: An observational cohort study. Neurology, 2014. 83(24): p. 2262-8.

Kjellstrom, U., S. Andreasson, and V. Ponjavic, Attenuation of the retinal nerve fibre layer and reduced retinal function assessed by optical coherence tomography and full-field electroretinography in patients exposed to vigabatrin medication. Acta Ophthalmol, 2014. 92(2): p. 149-57.

V. Hud, tänder

Webb, D.W., et al., The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. Br J Dermatol, 1996. 135(1): p. 1-5.

Curatolo, P., R. Bombardieri, and S. Jozwiak, Tuberous sclerosis. Lancet, 2008. 372(9639): p. 657-68.

Teng, J.M., et al., Dermatologic and Dental Aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statements. JAMA Dermatol, 2014.

VI. Hjärta

Gibbs, J.L., The heart and tuberous sclerosis. An echocardiographic and electrocardiographic study. Br Heart J, 1985. 54(6): p. 596-9.

Hinton, R.B., et al., Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. J Am Heart Assoc, 2014. 3(6): p. e001493.

VIII. Övriga organ

Black ME1, Hedgire SS, Camposano S, Paul E, Harisinghani M, Thiele EA. Hepatic manifestations of tuberous sclerosis complex: a genotypic and phenotypic analysis. Clin Genet. 2012 Dec;82(6):552-7.

Larson AM1, Hedgire SS, Deshpande V, Stemmer-Rachamimov AO, Harisinghani MG, Ferrone CR, Shah U, Thiele EA. Pancreatic neuroendocrine tumors in patients with tuberous sclerosis complex. Clin Genet. 2012 Dec;82(6):558-63.

IX. Behandling med mTOR-hämmare

Bissler, J.J., et al., Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 2013. 381(9869): p. 817-24.

Bissler, J.J., et al., Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant, 2016. 31(1): p. 111-9.

Curatolo, P., et al., The Role of mTOR Inhibitors in the Treatment of Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Evidence-based and Expert Opinions. Drugs, 2016. 76(5): p. 551-65.

Davies, M., A. Saxena, and J.C. Kingswood, Management of everolimus-associated adverse events in patients with tuberous sclerosis complex: a practical guide. Orphanet J Rare Dis, 2017. 12(1): p. 35.

Franz, D.N., et al., Long-Term Use of Everolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Final Results from the EXIST-1 Study. PLoS One, 2016. 11(6): p. e0158476.

Hatano, T., et al., Outcomes of everolimus treatment for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: A single institution experience in Japan. Int J Urol, 2016. 23(10): p. 833-838.

Hakim, S.W., et al., Angiomyolipoma (AML) without visible fat: Ultrasound, CT and MR imaging features with pathological correlation. Eur Radiol, 2016. 26(2): p. 592-600.

Jozwiak, S., et al., Safety of Everolimus in Patients Younger than 3 Years of Age: Results from EXIST-1, a Randomized, Controlled Clinical Trial. J Pediatr, 2016. 172: p. 151-155 e1.

Sadowski, K., K. Kotulska, and S. Jozwiak, Management of side effects of mTOR inhibitors in tuberous sclerosis patients. Pharmacol Rep, 2016. 68(3): p. 536-42

Förkortningar

AED – antiepileptic drugs (antiepileptiska läkemedel)

eGFR – beräknad GFR (från kreatinin och/eller Cystatin C, till skillnad från uppmätt med ex. Iohexolclearance)

GFR – glomerular filtration rate

HRCT – high resolution computed tomography

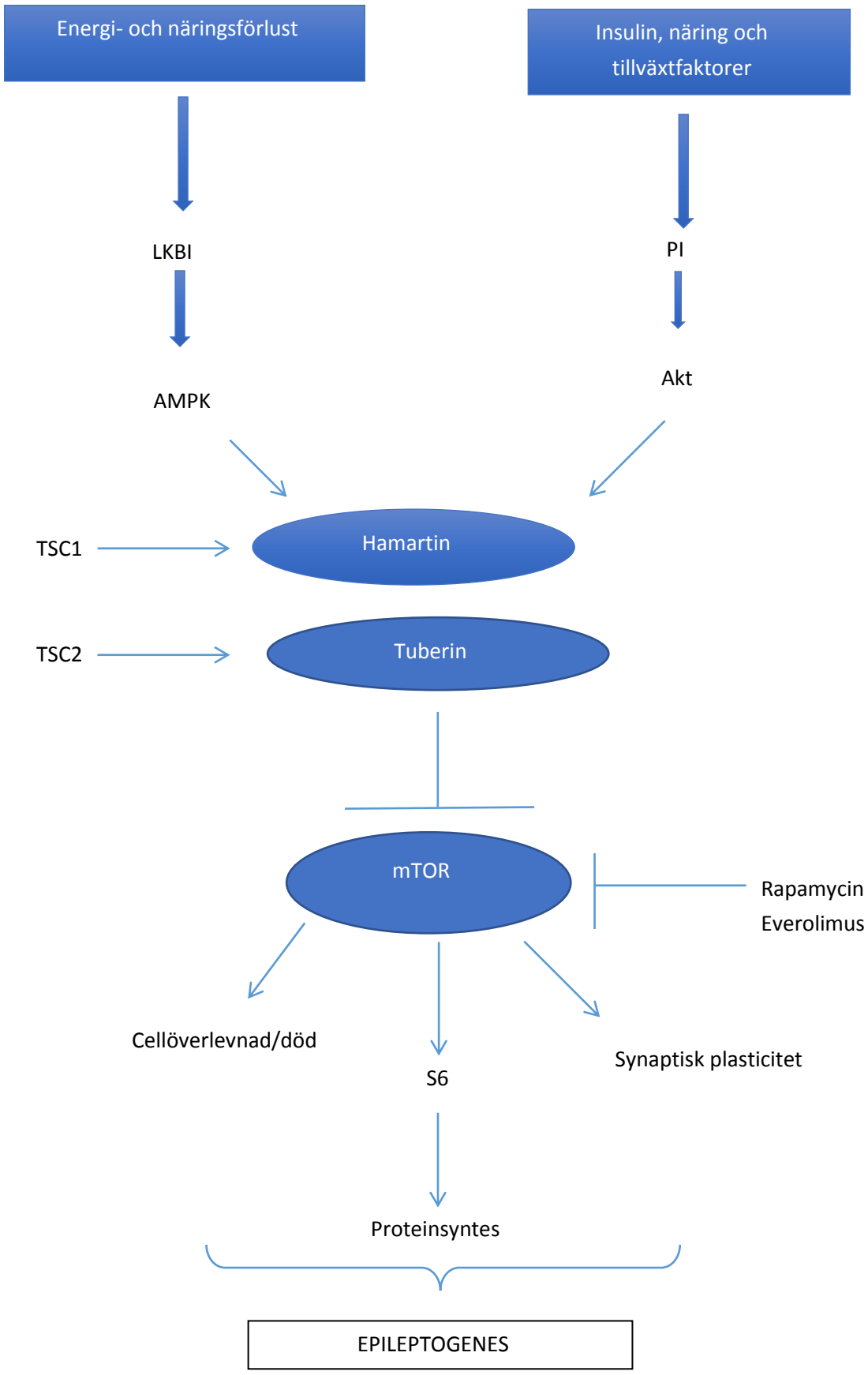
MRT – magnetresonanstomografi

mTOR – mammalian target of rapamycin

TSC – tuberös skleros-komplexet

VNS – vagusnervstimulator

Bilaga 1: Schema över mTOR-signalväg



Swedish version

CHECKLISTA FÖR **TAND**

Lifetime version (TAND-L)

2015

Sjukdomen Tuberös Skleros Complex (TSC) är associerad med flera neuropsykiatriska tillstånd som benämns **TAND** (engelska: **TSC–Associated Neuropsychiatric–Disorders**). Individer med TSC har en viss risk att ha en del av dessa tillstånd. Några individer med diagnosen TSC kan uppvisa färre av dessa tillstånd medan andra kan uppvisa fler. Varje individ med TSC har därför en egen TAND-profil och denna profil kan förändras med tiden.

Checklistan har utformats för att underlätta för TSC-team samt individer med TSC och deras familjer att:
a) *vid varje läkarbesök kartlägga TAND och* b) *prioritera vad som ska göras* .

Instruktioner

Checklistan har utformats för läkare eller annan yrkesgrupp med tillräckliga kunskaper och erfarenhet av TSC. Checklistan skall ifyllas gemensamt med den TSC diagnostiserade individen tillsammans med/eller av dennes föräldrar alternativt av vårdpersonal.

Listan tar ungefär 10 minuter att fylla i.

Om individen svarar JA på en fråga ska läkaren ställa följdfrågor för att skapa underlag till eventuell vidare utredning eller behandling. Alla frågor ska besvaras.

Om intervjun

Namn på individen med TSC:..... Födelsedatum: d d / m m / y y Ålder:

.....

Namn på intervjuare: ..... Intervjudatum : d d / m m / y y

Uppgiftslämnare: .... Själv/Förälder/Vårdpersonal/Annan *(ringa in)*

Låt oss börja

Som du redan vet har de flesta personer med TSC vissa svårigheter med inlärning, beteende, psykisk hälsa och specifika aspekter i sin utveckling med mera. Vi kommer nu att använda den här checklistan för att gå igenom sådana svårigheter. Jag kommer att ställa ett antal frågor. En del kommer att vara relevanta, men andra kommer kanske inte alls vara relevanta. Försök bara svara efter bästa förmåga. På slutet kommer jag att fråga om det finns andra svårigheter än de vi behandlat.

För föräldrar/vårdpersonal till individ med TSC – vänligen börja med fråga 1
För individ med TSC som själv går igenom frågorna – vänligen börja med fråga 3

01 Låt oss börja med att tala om (namn)s utveckling för att få en bild av hur den är. Hur gammal var (namn) när han/hon:

a.	Log första gången	Ålder:		Kan ännu inte:
b.	Kunde sitta själv utan stöd	Ålder:		Kan ännu inte:
c.	Kunde gå utan stöd	Ålder:		Kan ännu inte:
d.	Kunde säga enkla ord, förutom mamma och pappa	Ålder:		Kan ännu inte:
e.	Kunde säga två-ord satser eller korta meningar	Ålder:		Kan ännu inte:
f.	Kunde klara att gå på toaletten dagtid	Ålder:		Kan ännu inte:
g.	Kunde klara att inte kissa på sig nattetid	Ålder:		Kan ännu inte:

02 Hur är (namn)s nuvarande förmåga avseende *(vänligen kryssa i ett alternativ)*:

a. Språk : ☐ Säger inga ord ☐ Enkelt språk ☐ God språkförmåga

b. Ta vara på sig själv: ☐ Helt beroende av andra ☐ Klarar en del själv ☐ Behöver inte någon hjälp

c. Rörelseförmåga: ☐ Rullstol ☐ Betydande hjälpbehov ☐ Vissa svårigheter ☐ Inga svårigheter

03 Låt oss tala om beteenden som kan oroa dig eller andra Har (namn) någonsin tidigare haft problem med?

a.	Oro/ångest	NEJ ☐	JA ☐
b.	Nedstämdhet	NEJ ☐	JA ☐
c.	Uttalad blyghet	NEJ ☐	JA ☐
d.	Växlingar i stämningsläge	NEJ ☐	JA ☐
e.	Aggressiva utbrott	NEJ ☐	JA ☐
f.	Vredesutbrott	NEJ ☐	JA ☐
g.	Självskadande beteende, *som att slå, bita eller riva sig själv*	NEJ ☐	JA ☐
h.	Ingen eller försenad utveckling av kommunikativt språk	NEJ ☐	JA ☐
i.	Upprepar ord eller meningar om och om igen	NEJ ☐	JA ☐
j.	Dålig ögonkontakt	NEJ ☐	JA ☐
k.	Svårt att komma överens med andra i sin egen ålder	NEJ ☐	JA ☐
l.	Repetitiva beteenden, *gör samma sak om och om igen*	NEJ ☐	JA ☐
m.	Väldigt oflexibel/rigid om hur saker ska göras eller ogillar förändring av rutiner	NEJ ☐	JA ☐
n.	Överaktivitet/hyperaktivitet, *som att alltid vara på språng*	NEJ ☐	JA ☐
o.	Svårt att rikta uppmärksamhet eller att koncentrera sig	NEJ ☐	JA ☐
p.	Rastlöshet eller svårt att sitta still, *svårt vara stilla med händer och fötter*	NEJ ☐	JA ☐
q.	Impulsivitet, *inte kunna vänta på sin tur*	NEJ ☐	JA ☐
r.	Problem med ätande, *som att äta för mycket, äta för lite, äta ovanliga saker*	NEJ ☐	JA ☐
s.	Sömnproblem, *som att ha svårt att somna eller att vakna under natten*	NEJ ☐	JA ☐

Om du svarade JA på någon av frågorna:

Har du haft någon utredning eller hjälp/stöd för detta problem?	NEJ ☐	JA ☐
Skulle du vilja ha vidare utredning eller hjälp/stöd för detta problem?	NEJ ☐	JA ☐

04 Beteendeproblem kan vara så uttalade att de motsvarar en specifik psykiatrisk diagnos. Har eller har (namn) någonsin tidigare diagnostiserats med:

a.	Autismspektrumtillstånd, *inklusive autism, Aspergers syndrom*	NEJ ☐	JA ☐
b.	Aktivitets- och uppmärksamhetsstörning (ADD/ADHD)	NEJ ☐	JA ☐
c.	Ångesttillstånd, *inklusive panikångest, fobier, separationsångest*	NEJ ☐	JA ☐
d.	Depressiv episod	NEJ ☐	JA ☐
e.	Tvångssyndrom	NEJ ☐	JA ☐
f.	Psykos, *inklusive schizofreni*	NEJ ☐	JA ☐

Om du svarade JA på någon av frågorna:

Har du haft någon utredning eller hjälp/stöd för detta problem?	NEJ ☐	JA ☐
Skulle du vilja ha vidare utredning eller hjälp/stöd för detta problem?	NEJ ☐	JA ☐

05 Ungefär hälften av individer med TSC har betydande svårigheter med den allmänna begåvningsutvecklingen och kan ha utvecklingsstörning

a. Har du någonsin oroat dig för sådana svårigheter hos (namn)? NEJ ☐ JA ☐

b. Har (namn) tidigare gjort en formell kognitiv begåvningsutredning som innefattar IQ test NEJ ☐ JA ☐

Om JA, vilket var resultatet?

- Normal begåvning (IQ > 80) ☐
- Svag begåvning (IQ 70-80) ☐
- Lindrig utvecklingsstörning (IQ 50-69) ☐
- Måttlig utvecklingsstörning (IQ 35-49) ☐
- Svår utvecklingsstörning (IQ 21-34) ☐
- Djupgående utvecklingsstörningy (IQ <20) ☐

c. Hur uppfattar du (namn)s begåvningsnivå?

- Normal begåvning ☐
- Lindrig-måttlig utvecklingsstörning ☐
- Svår-djupgående utvecklingsstörning ☐

d. Skulle du vilja ha vidare utredning eller hjälp/stöd för detta problem? NEJ ☐ JA ☐

06 Många individer med TSC som är i skolåldern har olika slags skolsvårigheter.

[För individer i skolåldern]: Har (namn) någon eller några svårigheter med något av följande?
[För individer efter skolåldern]: Hade (namn) någon eller några svårigheter med något av följande?

a. Läsning	EJ RELEVANT ☐	NEJ ☐	JA ☐
b. Skrivning	EJ RELEVANT ☐	NEJ ☐	JA ☐
c. Stavning	EJ RELEVANT ☐	NEJ ☐	JA ☐
d. Matematik	EJ RELEVANT ☐	NEJ ☐	JA ☐

Om du har svarat JA på någon av frågorna:

Har (namn) haft någon utredning eller hjälp/stöd för detta problem? NEJ ☐ JA ☐

Har (namn) varit aktuell för insatser i skolan som exempelvis enskilt stöd eller har en individuell utbildningsplan utformats? NEJ ☐ JA ☐

Skulle du vilja ha vidare utredning eller att (namn) fick mer hjälp/stöd för detta problem? NEJ ☐ JA ☐

07 De flesta individer med TSC har svårigheter med mer specifika kognitiva funktionsområden. Har (namn) haft svårt med något av följande:

a. Minne, *som att komma ihåg saker som har hänt* NEJ ☐ JA ☐

b. Uppmärksamhet, *som att hålla kvar koncentrationen och inte bli distraherad* NEJ ☐ JA ☐

c. Simultanförmåga/Förmåga, *att göra två eller flera saker samtidigt* NEJ ☐ JA ☐

d. Visuella-spatiala uppgifter, *som att lägga pussel eller bygga med byggklossar* NEJ ☐ JA ☐

e. Exekutiva funktioner, *som att planera, organisera, kunna tänka flexibelt* NEJ ☐ JA ☐

f. Vara förvirrad, *som att inte veta vad det är för dag eller var man är* NEJ ☐ JA ☐

Om du svarade JA på någon av frågorna:

Har du haft någon utredning eller hjälp/stöd för detta problem? NEJ ☐ JA ☐

Skulle du vilja ha vidare utredning eller hjälp/stöd för detta problem? NEJ ☐ JA ☐

08 Förutom de områden som listats kan TSC ha betydande påverkan på individens liv på andra sätt. Har (namn) haft några problem med något av följande?

a. Låg självkänsla NEJ ☐ JA ☐

b. Väldigt höga stressnivåer inom familjen t.ex. mellan syskon NEJ ☐ JA ☐

c. Väldigt höga stressnivåer mellan föräldrar som leder till påtagliga relationsproblem NEJ ☐ JA ☐

Om du svarade JA på någon av frågorna:

Har (namn) och eller din familj haft någon utredning eller hjälp/stöd för detta problem? NEJ ☐ JA ☐

Skulle du vilja ha vidare utredning eller hjälp/stöd för detta problem? NEJ ☐ JA ☐

09 Om vi sammanfattar de svårigheter/problemområden vi diskuterat.

Hur mycket har dessa besvärat, bekymrat eller påverkat dig/ditt barn/familjen?

Inte alls 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extremt mycket

10 Av alla ovanstående svårigheter/problemområden vi diskuterat, vilka vill du prioritera?

a. .....

.....

b. .....

.....

c. .....

.....

11 Har du någon annan oro för TAND hos (namn) som vi inte diskuterat när vi gått igenom checklistan?

NEJ ☐ JA ☐ Om JA, beskriv vad: .....

.....

.....

.....

.....

.....

Tack!

12 Intervjuarens bedömning av inverkan/belastning på individen/barnet/familjen.

Inte alls 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extremt mycket

The TAND Checklist is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International Licence (http://creativecommons.org/). The TAND Checklist may be copied, reproduced and used in paper format for non-commercial purposes provided that the original work is properly credited and that no changes are made to the checklist. For any enquiries regarding use of the TAND Checklist, please contact Prof Petrus de Vries (petrus.devries@uct.ac.za).