

# Tuberös skleros hos barn och ungdomar – handläggningsstöd



**Rekommendationer utarbetade av Nationella arbetsgruppen för tuberös skleros-komplexet(TSC), på initiativ och uppdrag av Svensk Neuropediatrik 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, barnnefrollog, barnonkolog, hudläkare, neurokirurg, barnkardiolog, barnoftalmolog och klinisk genetiker. Det färdigställdes i juni 2017. Uppdatering skedde under 2024, och då adderades också en vuxendel.

**Ursprungligt vårdprogram skrevs av 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. **Barnnefrollog:** 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.

Uppdatering 2024- **Barnneurologer:** Erik Eklund, Lund; Maria Dahlin, Stockholm; Sofia Ygberg, Stockholm. **Barnnefrolloger:** Mathias Kågebrand, Stockholm; Zivile Bekassy, Lund. **Hudläkare:** Maria Palmetun-Ekbäck, Örebro. **Barnoftalmolog:** Lotta Gränse, Lund. **Klinisk genetiker och barnpsykiater:** Maibritt Giacobini, Stockholm.

# Innehållsförteckning

<b>Bakgrund .....</b>	<b>4</b>
<b>Introduktion och diagnostiska kriterier.....</b>	<b>4</b>
<i>Tabell 1. Diagnostiska kriterier för TSC.....</i>	<i>5</i>
<b>Kapitel 1. Diagnostik och initial handläggning.....</b>	<b>6</b>
<b>I. Genetik.....</b>	<b>6</b>
<b>II. CNS.....</b>	<b>6</b>
<b>III. Njurar.....</b>	<b>7</b>
<b>IV. Ögon.....</b>	<b>7</b>
<b>V. Hud, tänder.....</b>	<b>8</b>
<b>VI. Hjärta.....</b>	<b>8</b>
<b>VII. Lungor.....</b>	<b>8</b>
<b>VIII. Övriga organ.....</b>	<b>8</b>
<b>Kapitel 2. Fortsatt uppföljning och behandling.....</b>	<b>10</b>
<b>I. Genetik.....</b>	<b>10</b>
<b>II. CNS.....</b>	<b>10</b>
1. SEGA.....	10
2. Epilepsi.....	10
3. Neuropsykiatriska/psykiatriska symptom.....	11
<b>III. Njurar.....</b>	<b>12</b>
<b>IV. Ögon.....</b>	<b>13</b>
<b>V. Hud, tänder.....</b>	<b>13</b>
<b>VI. Hjärta.....</b>	<b>14</b>
<b>VII. Lungor.....</b>	<b>14</b>
<b>VIII. Övriga organ.....</b>	<b>14</b>
<b>Kapitel 3. Fördjupning.....</b>	<b>15</b>
<b>I. Genetik och patofysiologi.....</b>	<b>15</b>
<b>II. CNS.....</b>	<b>16</b>
1. SEGA.....	16
2. Epilepsi.....	18
3. Neuropsykiatriska tillstånd vid TSC.....	21
<i>Tabell 2. Vanliga symptom/funktionsnedsättningar/diagnoser inom TAND-begreppet.....</i>	<i>22</i>
<b>III. Njurar.....</b>	<b>23</b>
<b>IV. Ögon.....</b>	<b>28</b>
<b>V. Hud, tänder.....</b>	<b>30</b>
1. Hud.....	30
<i>Tabell 3. Behandlingsalternativ vid olika hudförändringar.....</i>	<i>31</i>
2. Tänder.....	31
<b>VI. Hjärta.....</b>	<b>32</b>
<b>VII. Lungor.....</b>	<b>33</b>

<b>VIII. Övriga organ</b> .....	<b>33</b>
1. Abdomen .....	33
2. Skelettet.....	34
3. Blodkärl .....	34
<b>IX. Behandling med mTOR-hämmare</b> .....	<b>34</b>
<i>Tabell 4. Påverkan på serumkoncentrationen av CYP3A4- eller PGP-inducerare/hämmare.</i> ....	36
Biverkningar/toxicitet vid everolimusbehandling .....	40
<b>Kapitel 4. Övrigt</b> .....	<b>44</b>
<b>Multidisciplinära team</b> .....	<b>44</b>
<b>Länkar</b> .....	<b>44</b>
<b>Intresseorganisationer</b> .....	<b>45</b>
<b>Referenser</b> .....	<b>46</b>

*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 sjukdomsorsakande variant i en gen (*TSC1* eller *TSC2*) vars proteiner reglerar mTOR (mechanistic target of rapamycin-komplexet). En störning i denna intracellulära signalväg leder till en ohämmad cell-proliferation med bildning av tumörer/missbildningar i hjärna, hjärta, ögon, hud, njure och ibland i andra organ. Personer med TSC 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.

### Genetiska diagnostiska kriterier

Identifiering av en patogen variant i *TSC1* eller *TSC2* räcker för att diagnosticera TSC, oberoende av kliniska fynd.

### Kliniska diagnostiska kriterier

Säker diagnos om  $\geq 2$  förstahandskriterier eller om 1 förstahands- och  $\geq 2$  andrahandskriterier är uppfyllda.

**Tabell 1. Diagnostiska kriterier för TSC**

<b>Förstahandskriterier</b>	<b>Andrahandskriterier</b>
Depigmenterade fläckar (≥ 3 med ≥ 5mm 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.
- Genetisk diagnostik erbjuds 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 skleroshårdar (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 epileptiska 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](http://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. Hos yngre barn bör detta inkludera vakenhet och sömn. Vid misstänkta kliniska anfall bör sömn-EEG göras och vid behov ett längre video-EEG. Vid neuropsykiatriska symptom eller beteendeavvikelser där subklinisk elektro-grafisk anfallsaktivitet/anfall inte kan uteslutas bör längre video-EEG utföras. Om barnet får TSC diagnos tidigt och före epilepsidebut bör man eftersom anfallen föregås av succesivt försämrad EEG-bild göra EEG regelbundet var 4–8:e vecka under första levnadsåret i syfte att kunna erbjuda tidig behandling med vigabatrin (*se detaljer i stycke: Fördjupning; Tidig/förebyggande vigabatrin behandling*).

- 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, psykiatriska/neuropsykiatriska symptom, psykisk hälsa och andra aspekter på utvecklingen hos individer med TSC.

### III. Njurar

*Nefrolog jämställs med barnläkare med erfarenhet av njursjukdomar.*

- Bilddiagnostik av buken bör göras vid diagnos. MRT är förstahandsval och kan påvisa angiomyolipom och cystor i njurarna samt ovanligare manifestationer som aortaaneurysm, extrarenala hamartom i lever liksom neuroendokrina tumörer i pankreas. MRT detekterar också fettfria AML bättre än DT och UL.
- Ultraljud (UL) njurar kan göras initialt i stället för MRT hos de allra yngsta.
- 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 Förddjupning III, Njurar*).

### IV. Ögon

- Skicka remiss för ögonläkarundersökning för bedömning avseende hamartom som engagerar retina (ingår som huvuddiagnoskriterium) och n.opticus men även retinala upplarningar sk achromatic patches (ingår som andrahands diagnostiskt kriterium). Synfunktionen, förekomst av CVI (cerebral visual impairment) och ögonmotoriken behöver även bedömas. Om ögonundersökning har gjorts före diagnos ska ögonläkare informeras vid fastställd diagnos, för ställningstagande till kompletterande undersökning och uppföljning.
- I ögonläkarundersökningen ska bedömning göras av synutveckling, synskärpa, refraktion, skelningsstatus, ögonbotten, neurooftalmologiskt status samt förekomst av cerebral visual impairment (CVI). Färgseende, synfält, ögonbottenfotografering och/eller OCT-undersökning rekommenderas om möjligt vid första besöket som utgångsstatus samt vid uppföljningar. Vid

bristande medverkan p g a låg ålder och/eller utvecklingsförsening får ovanstående undersökningsprotokoll anpassas individuellt till patienten. Om barnet sövs för MRT eller annan åtgärd är en samordnad oftalmologisk undersökning av mycket stor vikt.

## 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

- Lymfangiomiomat (LAM) drabbar ca 26–39 % av alla kvinnor med TSC och är mycket ovanligt hos män. LAM debuterar framför allt i fertil ålder och är oftast underdiagnostiserat. Andfåddhet vid ansträngning, som är det vanligaste symtomet, misstolkas ofta som astma eller emfysem.
- Det rekommenderas att hos kvinnor med TSC göra en high resolution CT (HRCT) av lungor vid 18 års ålder och, om den är normal, återupprepa undersökningen vid 30–40 års ålder för att om nödvändigt tidigt kunna inleda behandling. Vid symptom ska HRCT av lungor 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 har kirurgisk resektion av tumören länge varit förstahandsalternativ. Behandling med mTOR-hämmare (se *Fördjupning IX*) är också ett gott alternativ framförallt 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. Internationella guidelines rekommenderar därför att göra EEG regelbundet var 4–8:e vecka under första levnadsåret i syfte att kunna erbjuda tidig behandling med vigabatrin (*se detaljer i stycke: Fördjupning; Tidig/ förebyggande vigabatrin behandling*).
- Vid epileptiska spasmer är förstahandsbehandlingen vigabatrin. ACTH kan användas om vigabatrin inte ger effekt. Vid andra anfallstyper: Följ gängse behandlingsrekommendationer utifrån anfallstyp. Överväg epilepsikirurgi, mTOR hämmare, ketogen diet, vagusnervstimulering (VNS) för TSC-patienter med läkemedelsresistent epilepsi (mer än 2 testade ASM). 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 ibland 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 fördjupad bedömning/utredning göras.
- 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 barnpsykiatri.
- 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. [Hypertoni - Svensk Barnnefrologisk förening \(barnlakarforeningen.se\)](http://Hypertoni - Svensk Barnnefrologisk förening (barnlakarforeningen.se))  
Vid hypertonimisstänke görs tätare kontroller, samt om möjligt 24-timmars blodtrycksmätning. Vid hypertoni är RAAS-hämmare förstahandsbehandling.
- 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) kan vara ett alternativ till MRT för att följa njurförändringar men har svårare att upptäcka fettfria AML och ovanligare TSC-manifestationer i bukorganen (se avsnitt diagnos). Ett alternativ kan vara att växla mellan MRT och UL.
- DT används undantagsvis om MRT inte finns tillgängligt eller inte är lämpligt på grund av metallimplantat.

**Om undersökning påvisar större ( $\geq 3$  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 kronisk njursjukdom.
- Vid asymtomatiskt, växande angiomyolipom > 3 cm rekommenderas i första hand mTOR-hämmare (se *Fördjupning IX*). Andrahandsbehandling är selektiv embolisering eller nefronsparande kirurgi.

## IV. Ögon

- Retinala och synnervs hamartom är vanligen stationära och ger inte synpåverkan. I enstaka fall kan de tillväxa, ge ödem, blöda och ge påverkad syn varför de måste följas.
- Årliga oftalmologiska kontroller rekommenderas för bedömning av synutveckling, skelning, neurooftalmologiskt status, ögonbotten och glasögonbehov. Om möjligt bör även färgseende, synfält, ögonbottenfoto och OCT inkluderas vid undersökningen. Är synutvecklingen osäker eller vid andra avvikelser och bristande medverkan måste uppföljningen individualiseras. Om påverkad synutveckling, brytningsfel, skelning eller annan ögonpåverkan hittas, ska barnet följas enligt klinisk praxis då barns synutveckling sker framför allt fram till ca 8 årsålder.
- Ny remiss vid tillkomst av ögonbesvär.
- Vid SEGA med risk för hydrocefalusutveckling görs ögonbottenkontroller utifrån kliniskt behov.
- Vid behandlingsstart av vigabatrin bör ny remiss skickas för Elektroretinogram (ERG) då näthinnefunktionen kan påverkas vid denna behandling. Näthinnepåverkan, dos och behandlingens längd avgör kontrollintervallen men vanligen 6-12 månaders intervall under pågående behandling. Hos barn över 7 år och vuxna går ofta ERG att göra vaket men hos små barn och vid beteendevikelser måste undersökningen utföras i narkos vilket görs på vissa universitetssjukhus. (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 och/ eller mTOR-hämmare för utvärtes bruk. Ännu finns ingen registrerad mTOR-hämmare för utvärtes bruk. I dagsläget

finns två alternativa möjligheter; antingen en extempore 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.

- Biverkan från systemisk mTOR behandling i form av ett rosacea-liknande utslag i huden föranleder inte utsättning av mTOR hämmarbehandlingen, utan kan behandlas enligt guidelines för rosacea och med hänsyn till övrig behandling.
- Topikal mTOR behandling kan ges om symtomatiska hudförändringar kvarstår trots att patienten står på systemisk mTOR behandling. Topikal mTOR hämmarbehandling tas inte upp systemiskt från huden.
- Tanderna 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 pediatrika 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 HRCT 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 lokalisering. 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 autosomt 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 sjukdomsorsakande variant 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 variant kan påvisas har 31 % en variant i genen *TSC1* och 69 % i genen *TSC2*. Majoriteten av varianterna 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 helgenomsekvensering 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 varianter i *TSC2* ge svårare symptom än varianter i *TSC1*, men på individnivå kan man inte dra slutsatser om prognos utifrån varianten. *TSC2*-varianter 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 varianter i *TSC2*. Däremot verkar inte typ av variant eller var i generna varianterna finns påverka symptombilden. Ett undantag är vissa missense-varianter i *TSC2* som har en koppling till mildare symptom.

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

I de familjer där varianten identifierats är riktad fosterdiagnostik möjlig i form av moderkaksprov från graviditetsvecka 11. Vid hög uppreppningsrisk 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 varianten återförs då till modern.

I de familjer där en variant 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 varianter i genen leder till trunkering av proteinet. Lokalisationen av varianten 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 celleykeln 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 varianterna är små deletioner/duplikationer och missense-varianter. 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 varianterna 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 likvörcirkulationen, oftast i foramen Monroi, vilket resulterar i hydrocefalustecken (huvudvärk, illamående, kräkning, skelning, vertikal blickparet, 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 och barnneurolog med erfarenhet av TSC-patienter och behandling av SEGA. I nuläget finns två behandlingsalternativ: kirurgisk resektion eller medicinsk behandling med mTOR hämmare. Traditionellt har kirurgisk behandling dominerat, men numera är behandling med mTOR hämmare ett mer använt alternativ.

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.

Fördelar med behandling med mTOR-hämmare är att den är icke-invasiv och ger ofta snabb minskning av tumörvolym. Dock ger den viss immunsuppression, det krävs lång behandlingstid, ibland livslång, samt att det finns risk för recidiv under eller efter avslutad behandling. Behandling med mTOR-hämmare (*se Fördjupning IX*) är också 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.

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 och kan förändras med tiden. En del förkalkas och utvecklar cystliknande förändringar, vilket man tror bidrar till att de blir ännu 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%. Epilepsin 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 epileptiska spasmer som kan debutera före, samtidigt eller efter de fokala anfallen. Många barn med tidig epilepsidebut utvecklar en teraieresistent epilepsi där flera anfallstyper kan förekomma samtidigt såsom myoklona, toniska och fokala anfall liksom atypiska absenser. Anfallstyp och debutålder för epileptiform aktivitet beror delvis på lokaliseringen av kortikala tuber. Studier visar att anfall kan vara svåra att upptäcka för föräldrar så viktigt att ge noggrann information.

### 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. Gör video-EEG vid misstanke om subkliniska anfall eller vid oklara symptom/förändrat beteende som skulle kunna utgöra anfall. Om TSC diagnos ställs tidigt och innan anfall görs EEG regelbundet (*se stycke Tidig förebyggande vigabatrין behandling*). MRT hjärna görs vid diagnos och upprepas för kontroller (*se Fördjupning II.1*) och utifrån kliniskt behov.

### Epileptiska spasmer

Ofta debut vid 4–6 månaders ålder. Epileptiska spasmer vid TSC skiljer sig från dem vid annan etiologi. Spasmerna är oftare asymmetriska, mer diskreta i symptomen och hypsarytmi är inte lika vanligt (< 50 %). Om misstanke finns på spasmer 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.

### **Lennox-Gastaut**

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

### **Behandling av epilepsi vid TSC**

Epilepsiläkemedel (ASM, antiseizure medication) är förstahandsbehandling. Förutom vid spasmer finns inte evidens för vilket ASM som ger bäst effekt. Andra behandlings-former är epilepsikirurgi, mTOR hämmare, dietbehandling med ketogen kost, och vagusnervsstimulering (VNS).

### **Tidig/förebyggande vigabatrin-behandling**

Studier har visat att epileptiska anfall vid TSC föregås av en succesiv försämring av EEG-bilden med alltmer epileptiforma urladdningar och multifokala spikes innan elektrografiska och kliniska anfall uppkommer. Öppna studier har talat för att tidig behandling med vigabatrin innan kliniska anfall kan förebygga eller lindra epilepsin och förbättra kognitiv utveckling. En stor randomiserad kontrollerad multicenterstudie (EPISTOP) publicerades 2021 där EEG gjordes regelbundet vid tidig TSC diagnos före anfall. Ena gruppen fick förebyggande vigabatrin redan vid försämrat EEG medan andra gruppen fick vigabatrin först vid elektrografiska eller kliniska anfall. Man kunde visa minskad risk för anfall, epileptiska spasmer liksom terapiresistent epilepsi vid förebyggande vigabatrin men avseende risk för autism och sen kognitiv utveckling påvisades ingen skillnad. Ny studie med likartat upplägg pågår. Internationella guidelines (2021) rekommenderar EEG var 6:e vecka under första 12 mån, sen var 3:e månad tills 2 år för att överväga att gå in tidigt med förebyggande vigabatrin vid försämrat EEG. En survey visar att en majoritet av TSC centra i världen använder denna strategi. Studier pågår kring preventiv behandling med mTOR hämmare före anfallsstart

### **Vid epileptiska spasmer**

Förstahandsbehandling är vigabatrin (irreversibel GABA-transaminashämmare, som ökar mängden GABA i hjärnan). Vid TSC är denna mer effektiv än steroider. Risk finns för retinal toxicitet med irreversibel koncentrisk synfältsinskränkning. Troligen är mängden vigabatrin och durationen av behandlingen av betydelse. Det finns även en ökad risk för PCOS efter puberteten. 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: epilepsikirurgi, ketogen diet, mTOR hämmare.

### **Vid Lennox-Gastauts syndrom**

Breda ASM 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/ge andra anfall, exempelvis karbamazepin och myoklonier. Corpus callosotomi kan övervägas vid droppattacker. Om prövat 2 ASM utan effekt: Överväg ketogen kost och mTOR-hämmare.

### **Vid fokala anfall**

Det finns inte evidens för vilket ASM som har bäst effekt. Den europeiska expertgruppen (*se Curatolo, referenser*) föreslår som förstahandsbehandling vigabatrin om barnet är <1 år samt karbamazepin/oxcarbazepin eller topiramid om > 1 år. Om man har prövat 2 ASM utan effekt: Utred/överväg epilepsikirurgi. Om det inte är möjligt: Överväg ketogen kost och mTOR-hämmare.

### **Epilepsikirurgi**

Överväg epilepsikirurgi tidigt och alltid vid terapieresistent epilepsi. I selekterade fall kan resektion av epilepsifokus ge goda resultat med upp till hälften anfallsfria. Multifokala tuber utesluter inte kirurgiutredning. Studier visar att det ofta bara är en eller två tuber som utgör epileptogena foci. Fokala lesioner kan även ge generaliserade anfall och infantila spasmer. Patienten bör remitteras till center med barnepilepsikirurgisk kompetens för utredning. Utöver tuberresektion eller laserablation 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. 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.

### **mTOR-hämmande behandling** (*se detaljer Fördjupning IX*)

En stor randomiserad placebokontrollerad multicenterstudie (Exist-3) publicerades 2016 visar signifikant anfallsreduktion av everolimus vid epilepsi på personer med TSC i åldern 2–65 år. Everolimus är godkänt i Sverige för behandling av epilepsi vid TSC. Flera uppföljande studier talar för att anfallsminskning kan stå sig. Djurstudier

visar att både vigabatrin och ketogen kost ger hämning av mTOR-signalvägen, vilket sannolikt bidrar till den goda effekten man ofta ser vid dessa behandlingsalternativ.

### **Ketogen diet**

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

### **Vagusnervstimulator (VNS)**

I dagsläget medför är VNS ofta tekniska svårigheter att göra MRT buk för tumörkontroller. Kan övervägas vid svår terapiresistens. Data är begränsade. Anfallsfrihet uppnås mycket sällan.

### **Cannabidiol (CBD)**

CBD har i randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie inkluderande barn och vuxna med TSC visat signifikant anfallsreduktion. Vanliga biverkningar är diarre och trötthet. C:a en femtedel fick transaminasstegring. CBD har interaktioner med flera ASM bla. clobazam. Har fått godkännande av EMA.

### **Prognos**

Av barn 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 långtids-remission och 40 % kan på sikt sluta med epilepsiläkemedel.

Studier visar att prediktorer för svår epilepsi är duration av epileptiska spasmer, förekomst och duration av hypsarytmi och *TSC 2*-genotyp. Riskfaktorer för intellektuell funktionsnedsättning och autism är tidig anfallsdebut, spasmer och terapiresistent epilepsi. *TSC2*-varianter ger svårare fenotyp jämfört med *TSC1* och associeras med fler/ökad volym av tuber, tidig anfallsdebut, spasmer 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, intellektuell funktionsnedsättning, autism, ADHD och beteendestörningar. Det finns ett starkt samband mellan dessa funktionsnedsättningar som sinsemellan kan förstärka varandra.

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

Autism och autistiska drag är vanligt, cirka 50 %, med åtföljande tal- och kommunikationssvårigheter. Hyperaktivitet/ADHD 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
<b>Beteende</b>	Oro, nedstämdhet, aggressionsutbrott, uppmärksamhetsproblem, hyperaktivitet, impulsivitet, tvångsmässighet, kommunikationssvårigheter, självskador, ät- och sömnstörningar
<b>Psykiatriska</b>	Autismspektrumstörning, ADHD, depression, ångestsyndrom
<b>Intellektuella</b>	intellektuell funktionsnedsättning
<b>Akademiska</b>	Specifika svårigheter inom läsning, skrivning, räkning
<b>Neuropsykologiska</b>	Nedsättningar av exekutiv funktion, uppmärksamhet, språk, minne och visuospatial funktion
<b>Psykosociala</b>	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 logopedutredning 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. [https://tandconsortium.org/wp-content/uploads/2020/11/0741\\_TAND\\_A4\\_Swedish\\_WEB.pdf](https://tandconsortium.org/wp-content/uploads/2020/11/0741_TAND_A4_Swedish_WEB.pdf)
- 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 varianter i *TSC2*-genen en ökad frekvens renala avvikelser och svårare fenotyp jämfört med dem som har *TSC1*-variant.

*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 polycystnjuresjukdom, med bild som vid autosomt 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, kronisk njursjukdom 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 tillväxtpurt 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 (≥ 5mm har ökad rupturrisk). Blödning kan även förekomma i små angiomyolipom. Blödningsrisken är högst i vuxen ålder.
- Flanksmärta och palpationsömheter 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.
- Kronisk njursjukdom. 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 > 3cm:

- 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.
- Parenkymspärande resektion är tänkbar vid stort, växande angiomyolipom, speciellt vid riklig vaskularisering och om det finns aneurysm  $\geq 5$  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 förstörade 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 förstörade 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*-variant 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  $\geq 0,5$  cm/år behövs skärpt övervakning och utredning med tanke på risk för RCC.
- **Njurbiopsi (immunhistokemi).** Melanocytmarkörer finns i klassiska och epiteloidea angiomyolipom, men inte i RCC. Andra markörer finns för RCC men saknas i angiomyolipom.

### 4. Kronisk njursjukdom

Sänkt njurfunktion, kronisk njursjukdom, förekommer hos 40 % redan i 50-årsåldern och dialysbehov är vanligare i denna grupp jämfört med övriga kronisk

njursjukdomar i populationen. Kronisk njursjukdom graderas 1-5 där slutstadiet är grad 5. Mer information finns på [www.renal.org/information-resources/the-uk-ekcd-guide/då-stages](http://www.renal.org/information-resources/the-uk-ekcd-guide/då-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 Kronisk njursjukdom vid TSC skiljer sig inte från behandling av Kronisk njursjukdom 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 hypertoni behandling rekommenderas angiotensin 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:

- Topiramid 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 cystinuresjukdom, 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. Det har även rapporterats om neovaskulärt glaukom som komplikation till växande hamartom.

### 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 en ökad förekomst av synnedsättning, skelning och brytningsfel hos barn med TSC. Noggranna kontroller bör ske hos ögonläkare och ortoptist för bedömning av synutveckling, skelningstatus och refraktionering i cykloplegi (efter ögonavslappande ögondroppar). Detta för att tidigt upptäcka glasögonkrävande brytningsfel eller amblyopi (synsvaghet) då barnets synutveckling sker framför allt fram till ca 8 årsålder. Ju tidigare upptäckt av behandlingsbar synnedsättning desto större möjlighet att påverka och förbättra synutvecklingen.

TSC är kopplat till olika neurooftalmologiska symtom, beskrivet tidigare, så som papillödem och kranialnervpåverkan till följd av ökat intrakraniellt tryck.

Det kan i enstaka fall finnas synnervs hammartom men dessa ger sällan synpåverkan men bör följas av samma anledning som de retinala hamartomen.

Ögonläkarundersökningen bör därför regelbundet inkludera, om möjligt, neurooftalmologiskt status, färgseendetest och synfältsundersökning.

Det är även beskrivet cerebral visual impairment (CVI). CVI innebär svårigheter att tolka synintryck och kan ge en synnedsättning även om ett i övrigt normalt ögonstatus. Tecken på CVI bör tidigt efterfrågas då specialutbildade synpedagoger kan hjälpa till med olika strategier för hjälp i vardagen. I utredningen behövs en psykologutredning och inriktade frågor enligt ”Duttons frågeformulär” för att identifiera problematiken. I vissa regioner krävs även visual evoked potential (VEP) mätning och en MR undersökning. I dagsläget finns ingen tydlig nationell konsensus kring diagnostiken men är under utarbetning av en nationell grupp.

### **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 ibland kunna vara retinotoxiskt och då ge upphov till bilaterala perifera synfältsdefekter (SFD). Exakt patofysiologisk mekanism är inte känd. Hos vuxna är förändringarna irreversibla och vid fortsatt behandling progredierar synfältsinskränkningen till s.k. kikarsynfält.

Långtidsprognosen för näthinnepåverkan hos barn är inte lika klarlagd men nyligen publicerade uppgifter har visat tendens till återhämtning av den retinala funktionen efter utsatt behandling. Vigabatrin-associerad näthinnepåverkan 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 påverkan ökar med durationen av behandlingen och ackumulerad totaldos. Behandlingstid kortare än ett år anses inte öka risken för SFD. Exakt vilken totaldos av VGB som kan anses vara riskfri är inte fastställd. Sammanfattningsvis medför en kortare behandlingstid med VGB än 6–12 månader liten risk för SFD. Eftersom man initialt inte vet behandlingens längden rekommenderas baslinjeundersökning av ögonläkare i samband med insättning med ERG inom 3 månader.

Vid behandlingsstart av VGB i alla åldrar ska familjen informeras om risken för näthinnepåverkan och SFD på sikt och en plan för ögonkontroller var 6:e till 12:e månad ska upprättas. VGB medicineringen ska hela tiden avvägas och diskuteras tillsammans med familjen, barnneurolog och barnoftalmolog. VGB-dosen ska eftersträvas vara lägsta effektiva dos och vid terapivikt ska behandlingen sättas ut.

### **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 men är en för grov testmetod att följa SFD med.

**b) Elektroretinogram (ERG).** Denna mäter elektrofysiologiskt näthinnans svar på ljusstimulans, dvs objektivt näthinnans funktion. ERG-förändringar föregår synfältsdefekter och är den säkraste metoden att upptäcka VGB-retinopati. Patienten får pupillvidgande ögondroppar och sedan sitta ca 45 min i ett mörkt rum för mörkeradaptation innan elektroder appliceras på ögat/ögonen eller i konjunktiva efter droppar med lokalanestetika. Undersökningen kan utföras i vaket tillstånd hos barn som är samarbetsvilliga. Narkos krävs oftast för barn under ca 6 år och vid intellektuell funktionsnedsättning. Patienterna får då lapp för ett öga för mörkeradaptation och lapp för det andra ögat precis efter insövning.

ERG tekniken finns på några universitetssjukhus, men alla kan inte göra undersökningen i narkos. För närvarande görs de flesta undersökningarna i Lund, Uppsala, Göteborg och Stockholm.

**c) Optical coherence tomography (OCT)** är en metod som ger en bild av retinas cell- och nervfiberlager och har god reproducerbarhet. Metoden har visat kunna detektera VGB- retinotoxicitet med förtunnat nervfiberlager hos äldre barn och vuxna. Metoden kräver medverkan av barnet och är därför svår att utföra under 3 års ålder och vid svårare intellektuell funktionsnedsättning och autism. Den är ännu inte fullt utvärderad eller validerad för att detektera VGB-retinopati hos barn men 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  $\geq 3$  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 cephalaplack** (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.

**Tabell 3. Behandlingsalternativ vid olika hudförändringar**

<b>Hypomelanotiska maculae</b>	Kräver ingen behandling.
<b>Angiofibrom</b>	Utvärtas mTOR-hämmare "off label", ablativ laser eller excision av enstaka stora förändringar.
<b>Fibrösa cephalaplack</b>	Djup excision ner i dermis.
<b>Unguala fibrom</b>	Ablativ laser eller kirurgi.
<b>Shagreen patch</b>	Kräver inte någon behandling.
<b>Konfetti-depigmenteringar</b>	Kräver inte någon behandling.
<b>Skin tag</b>	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 beteendevikelser. 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 retledningceller. Embryologiskt utvecklas retledningssystemet genom differentiering från myocyter till retledningceller. 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 arytmier 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 underdiagnostiserat. 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 årsålder 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 förekommer 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 binjuror, 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

## Bakgrund

Minskad eller utebliven hämning av mTOR-signalerings 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 terapist resistant epilepsi. 2010 godkändes everolimus för behandling av SEGA oavsett ålder och 2012 för behandling av angiomyolipom hos vuxna. Sedan godkändes everolimus (Votubia®, dispergerbar) som tilläggsbehandling av terapist resistant 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.

### **Utredning/provtagning inför behandling med mTOR-hämmare:**

1. Koncentrationsbestämning av antiepileptiska farmaka.
2. Blodstatus med differentialräkning.
3. ASAT, ALAT, bilirubin, ALP,  $\gamma$ -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 kreatinin kreatinin och cystatin C).
7. Kontrollera serologi för CMV, EBV, VZV, HSV, HIV, hepatit B (HBsAG, anti-HBc, anti-HBs), hepatit C, hepatit A.
8. Urinsticka (albumin, glukos, erythrocyter, leukocyter), U-albumin/kreatinin i morgonurin.
9. Sedvanligt status inklusive blodtryck, längd och vikt.
10. Genomgång av aktuella läkemedel.
11. MRT hjärna, buk

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” sker detta 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. Generiska preparat finns nu på marknaden men har inte formellt denna indikation. För mycket små barn finns everolimus (Certican®) med dispergerbara tabletter 0,1 och 0,25 mg, samt tabletter 0,25, 0,5 och 0,75 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 – minskarkoncentrationen av everolimus	Hämmare – ökar koncentrationen av everolimus
Rifampicin	Ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol
Dexametazon	Erytromycin, claritromycin
Fenytoin, fenobarbital	Ciprofloxacin

Karbamazepin	Flukonazol, itraconazol,
Oxkarbazepin	Indinavir
Prednisolon	Verapamil, amlodipin
Johannesört, echinacea	Cimetidin, ranitidin
	Cyklosporin
	Grapefruktjuice, ginko

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

**Dosering av everolimus:**

Rekommendation enligt FASS: Startdos 4,5 mg/m<sup>2</sup> (7 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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)5–15ng/ml.

Då CYP3A4 är minimalt eller inte alls inducerat hos nyfödda och lågaktivt ända upptill 1 års ålder krävs stor försiktighet vid insättning av everolimus hos de allra minsta barnen.

En insättningsstrategi som fungerar väl och är säker är att ge dessa barn en testdos om 15 % av 4,5 mg/m<sup>2</sup> och ta en dalvärdeskoncentration efter 24 timmar. Detta värde kommer då motsvara hälften av vad ett dalvärde vid jämnvikt kommer vara. Dos två stipuleras utifrån detta värde genom att kvoten (lägsta önskade dalvärde (3-5 ng/ml))/(första dalvärde x 2) multipliceras med initiala dosen.

Exempel: Första dosen hos ett barn med kroppsytan 0,35 m<sup>2</sup> blir 0,25 mg (0,15x0,35x4,5). Dalvärdet efter 24 timmar mäts till 0,5 ng/ml. Nästa dos blir 3-5/0,5x2 x 0,25 = 0,75 - 1,25 mg. Efter 5-7 dagar tas ny dalvärdeskontroll och dosen justeras ev vid behov.

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-hämmare****Koncentrationsbestämning (dalvärde)**

- Cirka 2 veckor efter start (1 vecka vid ålder < 3 år). Då CYP3A4 är minimalt eller inte alls inducerat hos nyfödda och lågaktivt ända upptill 1 års ålder krävs stor försiktighet vid insättning av everolimus hos de allra minsta barnen.
- En insättningsstrategi som fungerar väl och är säker är att ge dessa barn en testdos om 15 % av 4,5 mg/m<sup>2</sup> och ta en dalvärdeskoncentration efter 24 timmar. Detta värde kommer då motsvara hälften av vad ett dalvärde vid jämnvikt kommer vara. Dos två stipuleras utifrån detta värde genom att

kvoten (lågsta önskad dalvärde (3-5 ng/ml))/(första dalvärde x 2)  
multiplikeras med initiala dosen.

- Exempel: Första dosen hos ett barn med kroppsytan 0,35 m<sup>2</sup> blir 0,25 mg (0,15x0,35x4,5). Dalvärdet efter 24 timmar mäts till 0,5 ng/ml. Nästa dos blir  $3-5/0,5 \times 2 \times 0,25 = 0,75 - 1,25$  mg. Efter 5-7 dagar tas ny dalvärdeskontroll och dosen justeras ev vid behov.
- 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 sjätte till tolfte månad under hela behandlingstiden (huvudsakligen för att undvika toxiska nivåer).

#### **Utvärdering efter 6 veckor**

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

#### **Utvärdering efter 3 månader**

- Klinisk undersökning.
- Vid SEGA: MRT hjärna 3 månader efter start av everolimus, tidigare vid symptom, därefter var 12-18 månad.
- Lab-analyser
  1. Dalkoncentrationen av everolimus och ev sirolimus (metabolit)
  2. Blodstatus med differentialräkning
  3. ASAT, ALAT, bilirubin, ALP, PK,  $\gamma$ GT
  4. f-glukos, HbA1c, kolesterol, triglycerider, HDL, LDL, LDL/HDL-kvot
  5. Kreatinin, cystatin C, natrium, kalium, calcium (fritt), albumin, fosfat, magnesium

#### **Utvärdering efter 6 månader**

- Klinisk undersökning
- MRT buk om angiomyolipomindikation
- Laboratorieanalyser som vid 3 månader, plus urinsticka -alb/krea-kvot

- Koncentrationsbestämning av antiepileptiska farmaka om dosändring
- EEG v.b.

Behandlingseffekt på angiomyolipom kan ofta ses efter 6 månader.

### Utvärdering efter 12 månader

- Klinisk undersökning
- 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 iakttas 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, sinusit, 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 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) behandling. 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* pneumoni 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 (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 ny tillkomna 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.

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. Vid svårare bakteriella infektioner som bakteriell pneumoni ska seponering starkt 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. Det är viktigt att informera om att denna biverkan är vanlig. 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.

God munhygien är viktig och mjuk tandborste och mild tandkräm kan vara bra. Undersök munnen vid uppföljning efter insatt everolimus.

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, och enstaka patienter rapporterar god effekt av

zinktillskott (Solvezink®) även då blåsorna uppstått.

### **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). 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 3–6:e månad (den första tiden och vid patologi). Hyperglykemi (22%) är oftast inte kliniskt signifikant men det finns en långtidsrisk för att utveckla diabetes. Övervakning av f-glukos och HbA1c rekommenderas. 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. 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 contiguous 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 menstruationsrubbing, (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 rubbing av tillväxt eller 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 ögonbottarna 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*).

### Länkar

*Klicka på länken för att komma till en sida.*

- **Socialstyrelsen** [www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/tuberosskleros](http://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 Neuropediatrik förening** <http://snpf.barnlakarforeningen.se/>

## Intresseorganisationer

- **Patientföreningen i Sverige** [www.tsc-sverige.se](http://www.tsc-sverige.se)
- **Patientföreningen Internationella** [www.tscinternational.org](http://www.tscinternational.org)
- **Patientföreningen i USA, Tuberous Scleosis Alliance**  
[www.tsalliance.org](http://www.tsalliance.org)

# Referenser

## Internationella konsensus-artiklar

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

Krueger, D.A. and H. Northrup, Tuberos sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberos 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 Tuberos 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., Tuberos sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*, 2016. May 26;2:16035. Review.

Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, Frost MD, Fuchs Z, Gosnell ES, Gupta N, Jansen AC, Jóźwiak S, Kingswood JC, Knilans TK, McCormack FX, Pounders A, Roberds SL, Rodriguez-Buritica DF, Roth J, Sampson JR, Sparagana S, Thiele EA, Weiner HL, Wheless JW, Towbin AJ, Krueger DA. Updated International Tuberos Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Group. Pediatr Neurol.* 2021 Oct;123:50-66

## I. Genetik

[www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/](http://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.

Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, Weschke B, Riney K, Jansen F, Feucht M, Krsek P, Nabbout R, Jansen AC, Wojdan K, Sijko K, Głowacka-Walas J, Borkowska J, Sadowski K, Domańska-Pakieła D, Moavero R, Hertzberg C, Hulshof H, Scholl T, Benova B, Aronica E, de Ridder J, Lagae L, Jóźwiak S; EPISTOP Investigators. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Ann Neurol*. 2021 Feb;89(2):304-314.

### **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.

Shields, J. A., Eagle, R. C., Jr, Shields, C. L., & Marr, B. P. (2004). Aggressive retinal astrocytomas in four patients with tuberous sclerosis complex. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 102, 139–148.

Zimmer-Galler IE, Robertson DM. Long-term observation of retinal lesions in tuberous sclerosis. *Am J Ophthalmol*. 1995 Mar;119(3):318-24.

Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, Frost MD, Fuchs Z, Gosnell ES, Gupta N, Jansen AC, Jóźwiak S, Kingswood JC, Knilans TK, McCormack FX, Pounders A, Roberds SL, Rodriguez-Buritica DF, Roth J, Sampson JR, Sparagana S, Thiele EA, Weiner HL, Wheless JW, Towbin AJ, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021 Oct;123:50-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34399110.

Wan MJ, Chan KL, Jastrzemski BG, Ali A. Neuro-ophthalmological manifestations of tuberous sclerosis: current perspectives. *Eye Brain*. 2019 Jun 19;11:13-23.

Schein Y, Miller KD, Han Y, Yu Y, de Alba Campomanes AG, Binenbaum G, Oatts JT. Ocular examinations, findings, and toxicity in children taking vigabatrin. *J AAPOS*. 2022 Aug;26(4):187.e1-187.

Ji X, Wright T, VandenHoven C, MacKeen L, McFarlane M, Liu H, Dupuis A, Westall C. Reliability of Handheld Optical Coherence Tomography in Children Younger Than Three Years of Age Undergoing Vigabatrin Treatment for Childhood Epilepsy. *Transl Vis Sci Technol*. 2020 Feb 12;9(3):9. doi: 10.1167/tvst.9.3.9. PMID: 32704429; PMCID: PMC7347507.

Kjellström U, Andréasson S & Ponjavic V (2011): Electrophysiological evaluation of retinal function in children receiving vigabatrin medication. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 48(6), 357-365. <https://doi.org/10.3928/01913913-20110118-01>

Öhnell HM, Kjellström U, Eklund E, Pearsson K, Bekassy Z, Gränse L. Ophthalmic manifestations in children with tuberous sclerosis complex. *Acta Ophthalmol*. 2023 Nov 22. doi: 10.1111/aos.15812. Epub ahead of print. PMID: 37991117.

## **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 ME<sup>1</sup>, 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 AM<sup>1</sup>, 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 lymphangiomyomatosis (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 lymphangiomyomatosis: 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

