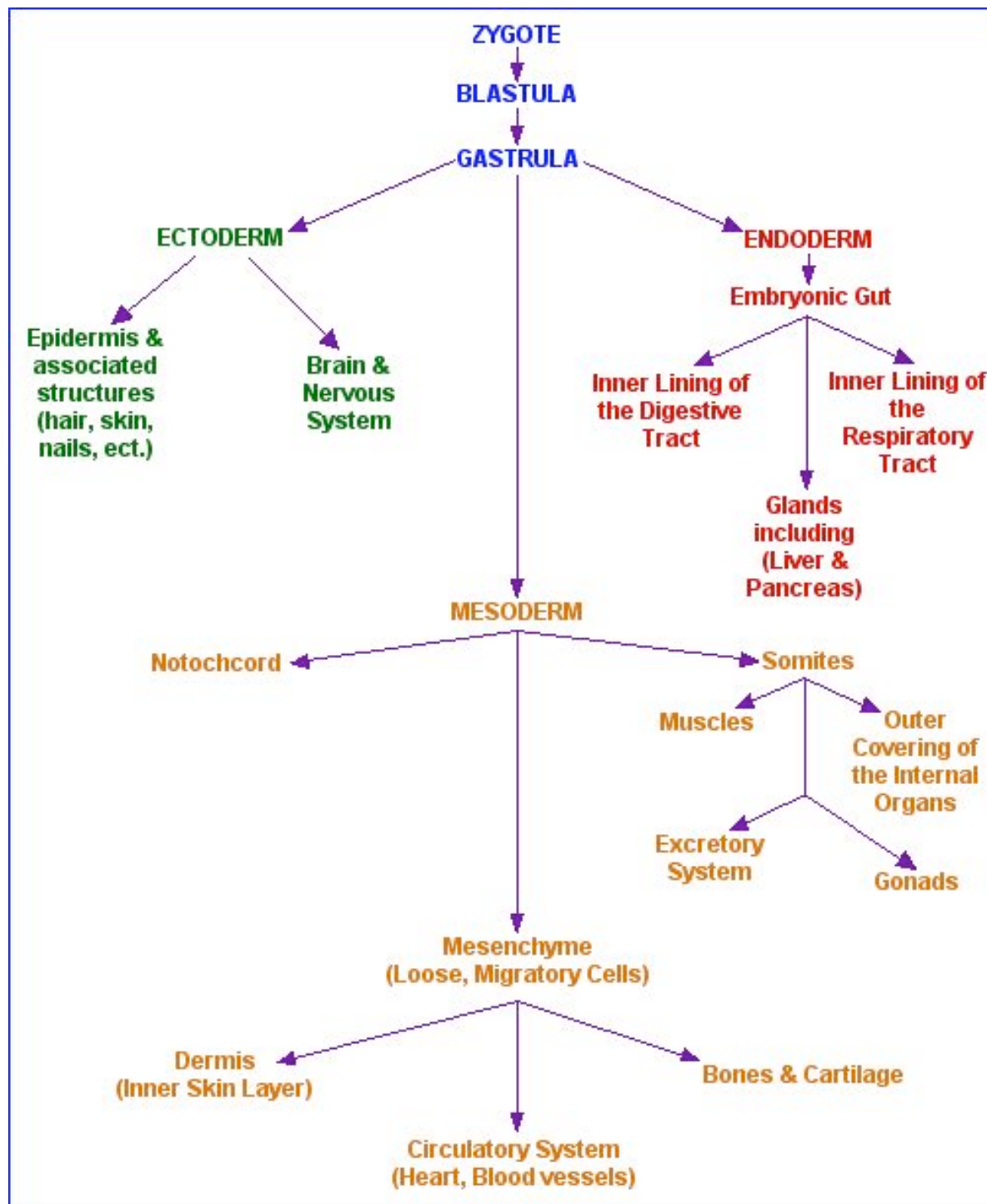


Tuberøs sclerosis

EN NEUROCUTAN SYGDOM

John Østergaard
Center for Sjældne Sygdomme
Århus Universitetshospital, Skejby



Hjerne og
hud
kommer
fra
samme
kimblad
EKTODERM

Hypomelanotiske "ash leaf"



97%

Ansigts angiofibromer adenoma sebaceum



74%

Shagrenerede pletter



48%



neglefibromer



15%

Konfetti-like hypopigmentering

3%

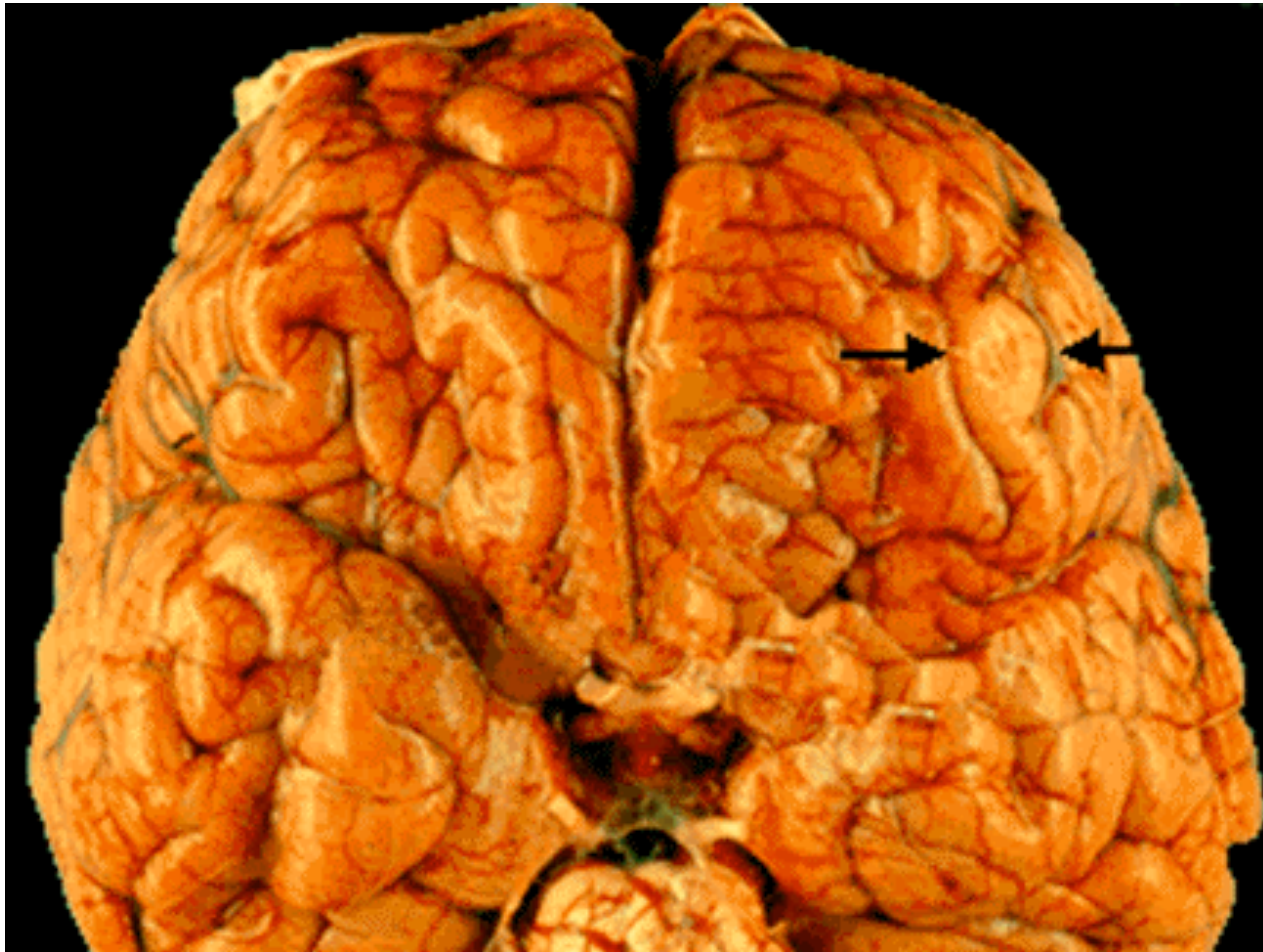


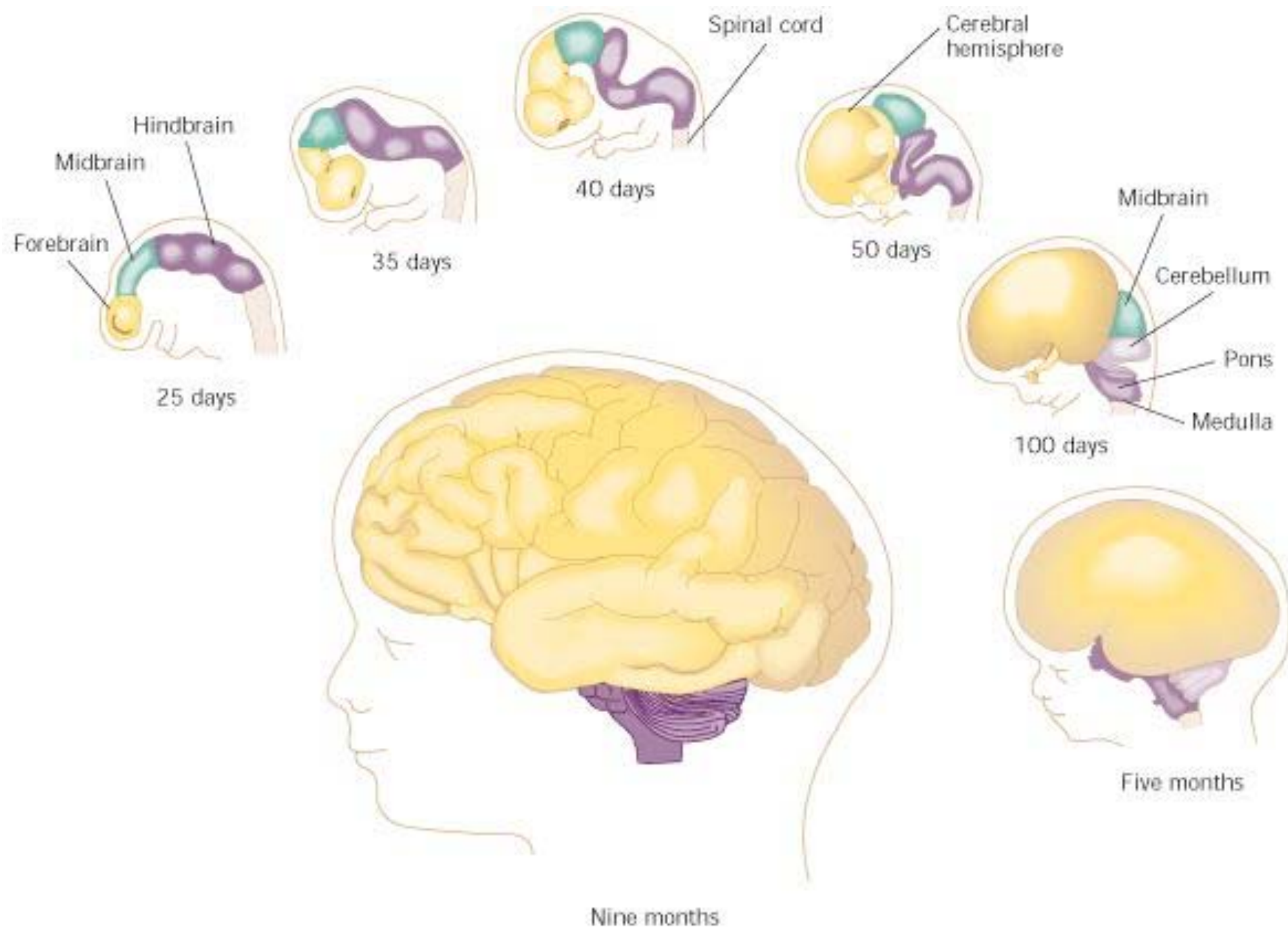
Dentale pits (rødfarvet)

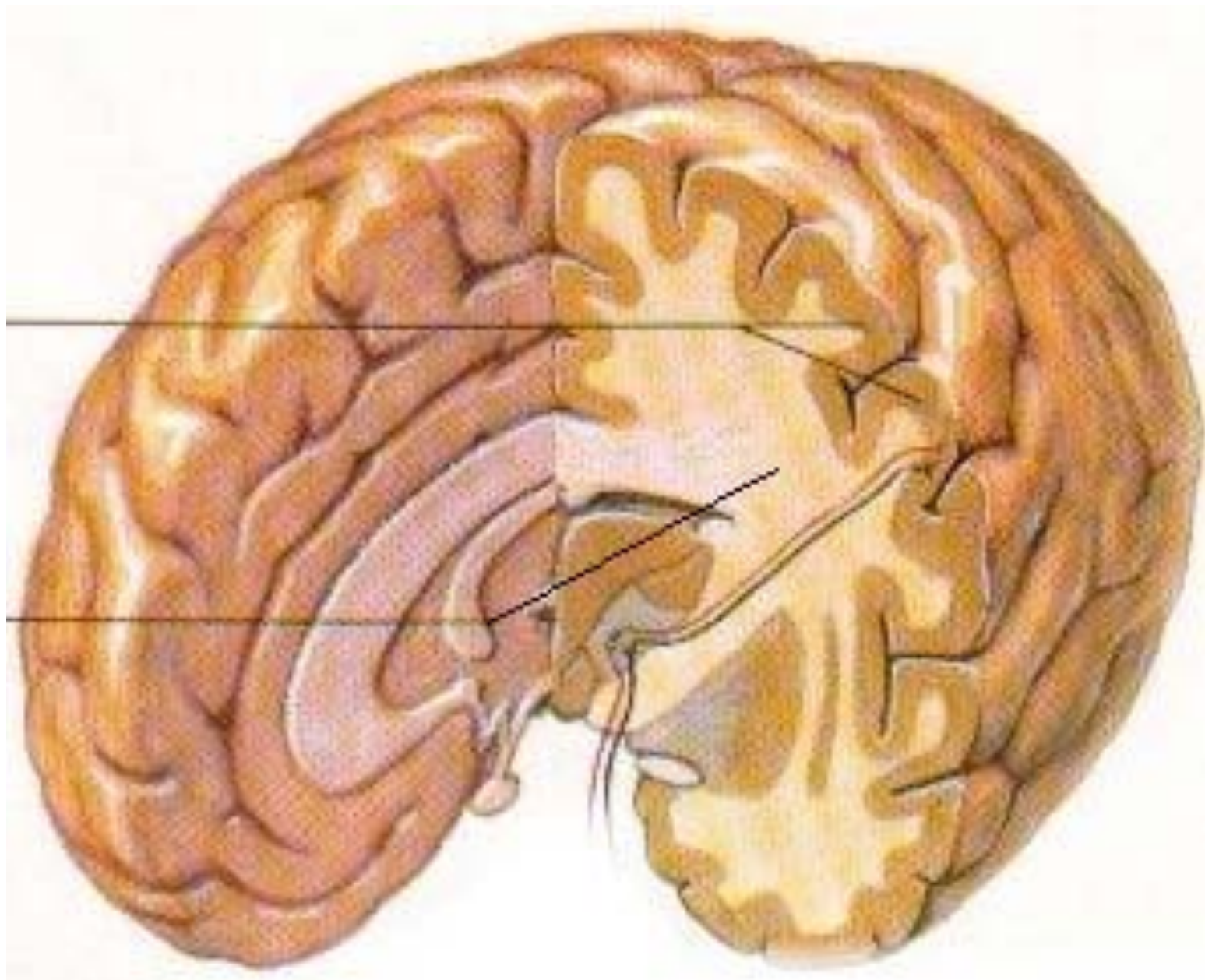


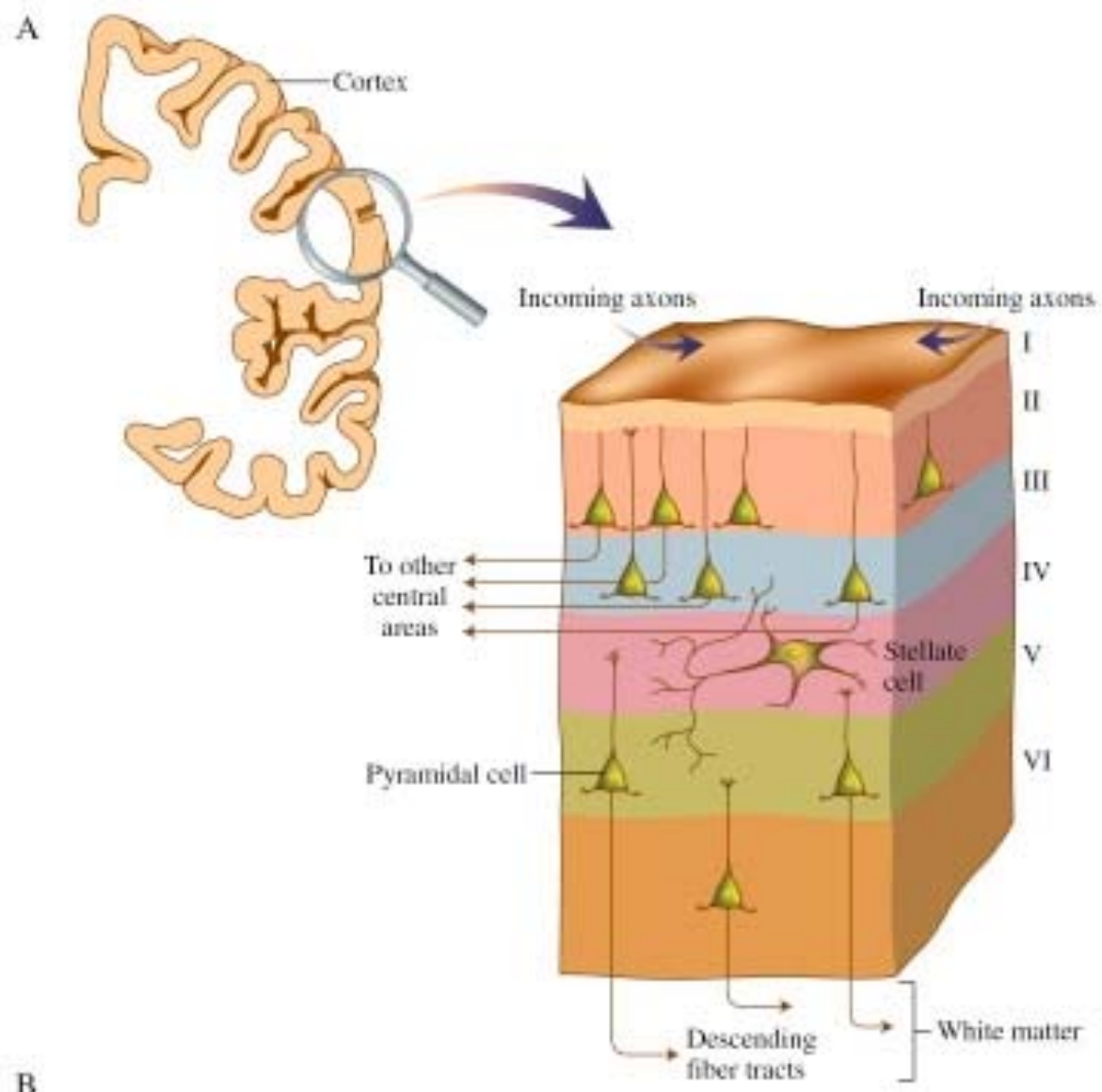
40-80%

Kortikale tubera

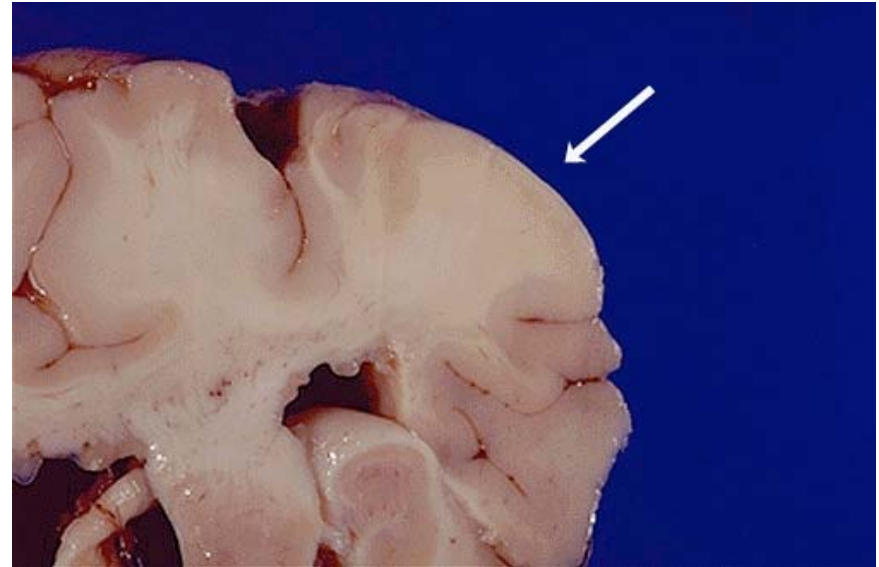
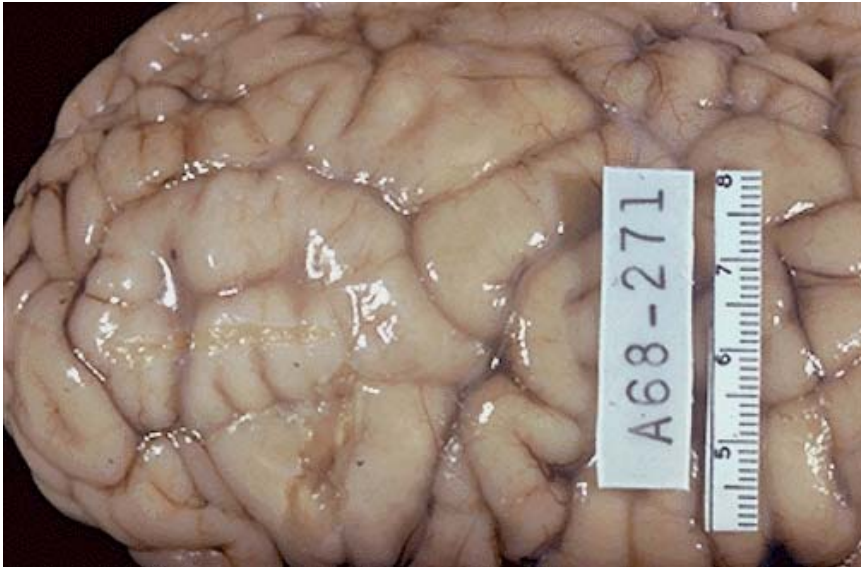




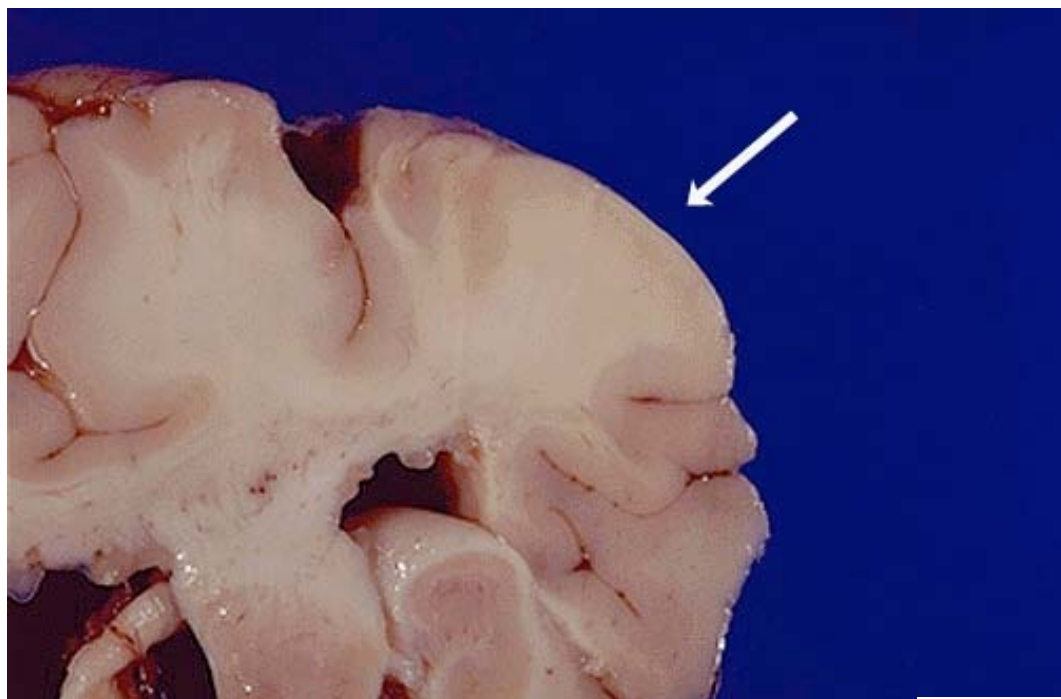




Kortikale tubera



90-100%

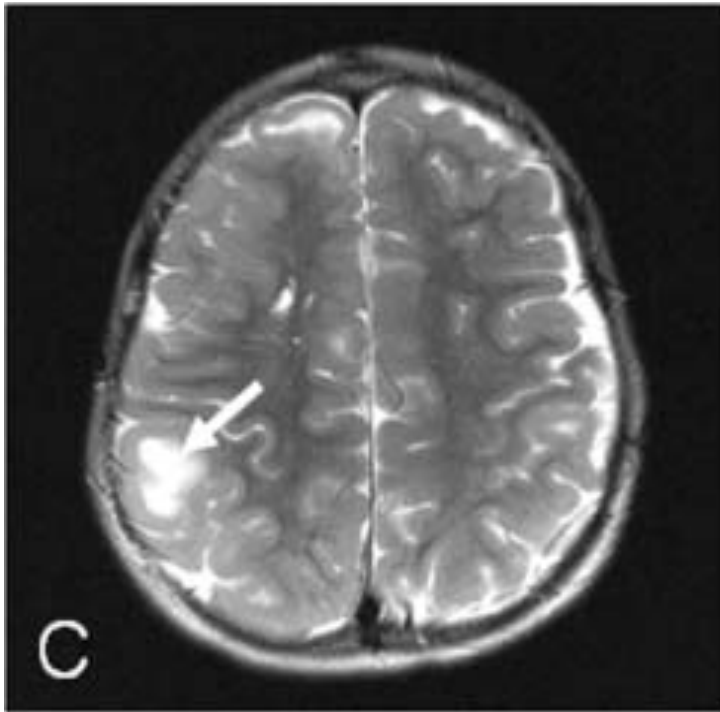


Kan give epilepsi

80-90% udvikler epilepsi.
Jo tidligere debut, jo sværere
epilepsi og jo større risiko
for ledsagende udviklings-
hæmning.



Kortikale tubera



AUTISME: forekommer hos 25-40%, afhængig af lokalisation og antal af kortikale tubera (temporallappen)

ANDRE ADFÆRDSFORSTYRRELSER:

Hyperaktivitet – Opmærksomhedsforstyrrelser – selv destruktive

MENTAL RETARDERING:

50% har $IQ < 70$; 30% har $IQ < 30$

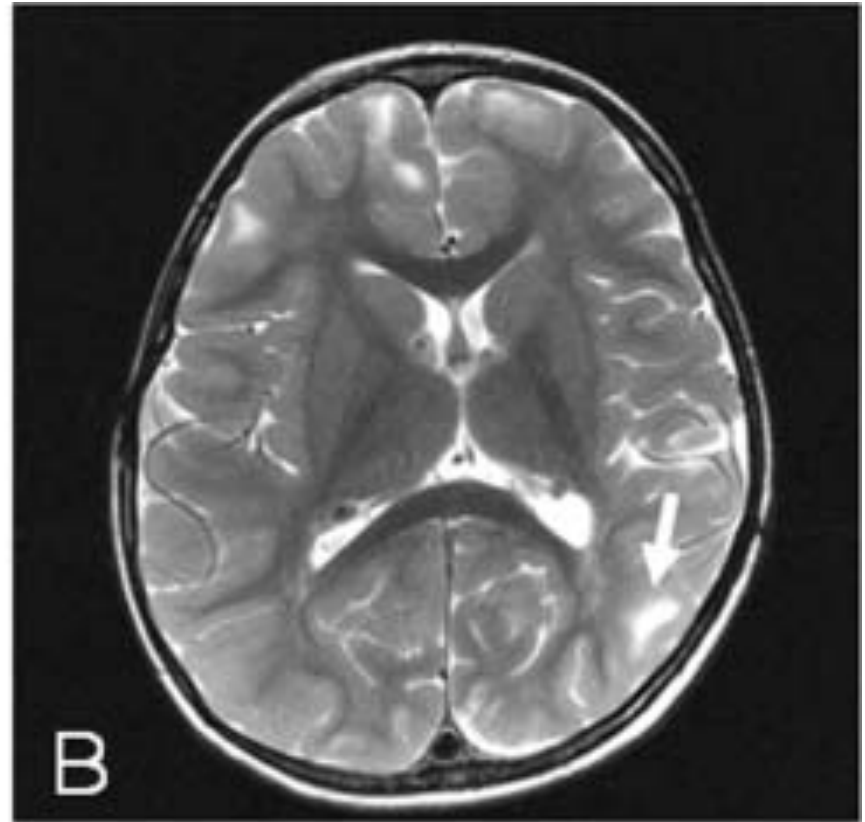
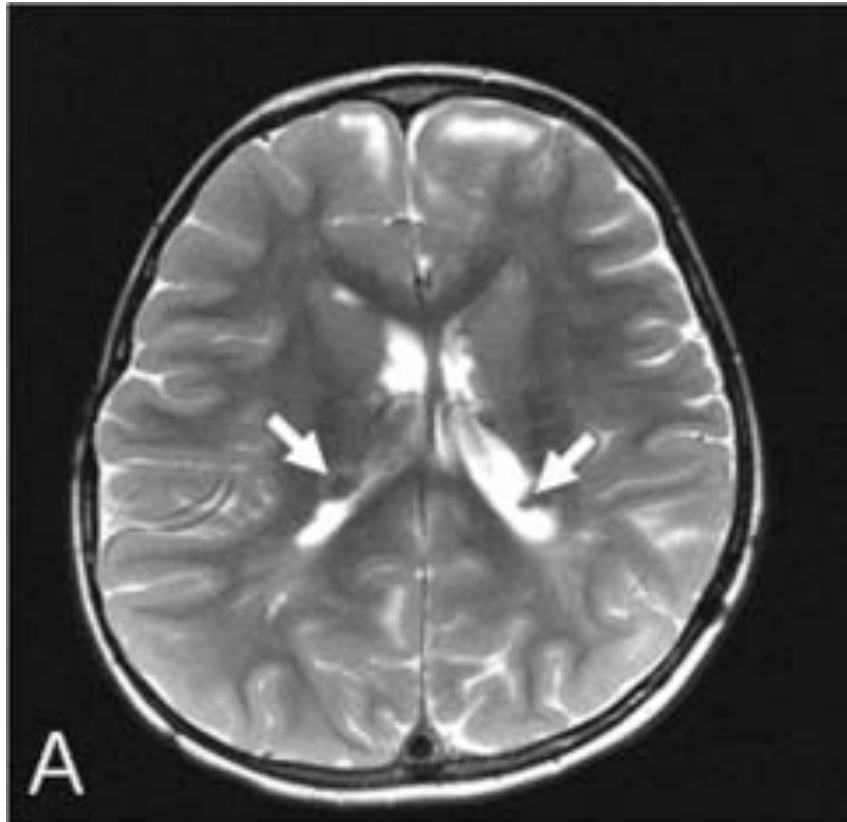
IQ i en gruppe på 108 med TS

- 44% havde en IQ < 70
- 31% havde en IQ < 30 (dvs. 13% 30-70)
- Der var en klar sammenhæng til lav IQ og tilstedeværelsen af epilepsi, specielt infantile spasmer.
- OBS: IQ er et dårligt mål når vi taler TS
- Bedre at tale om kompetencer, f.eks. social

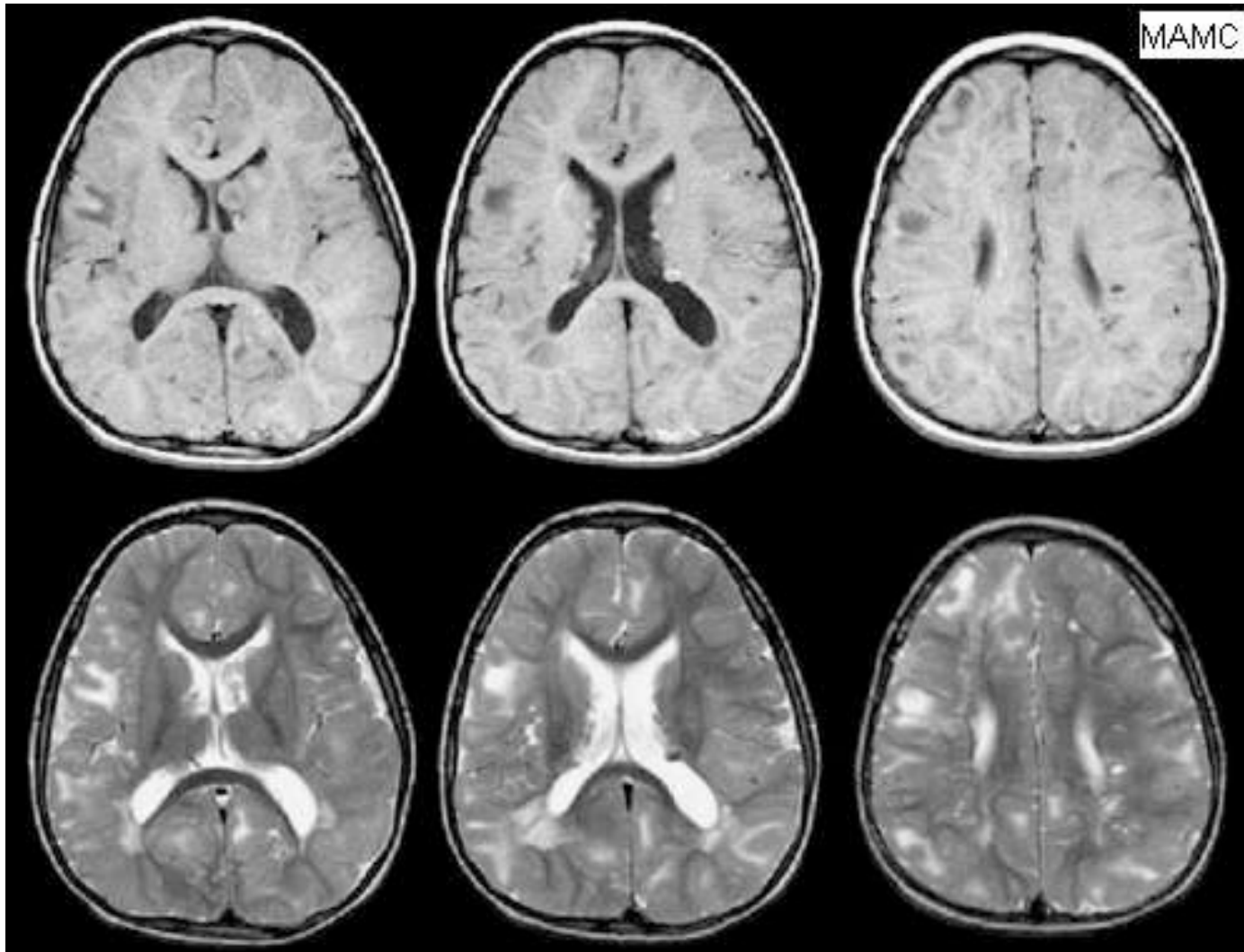
Epilepsikirurgi ved TS

- Det er nødvendigt at kunne identificere den epileptogene tubera (evt. under operation)
- Epilepsien skal være resistent for medicin
- Der foreligger ingen langtidsopgørelser om hvorvidt nye tubera bliver epileptogene
- Ved multiple foci anvendes i udlandet overskæring af hjernebjælken (forbudt i Danmark)

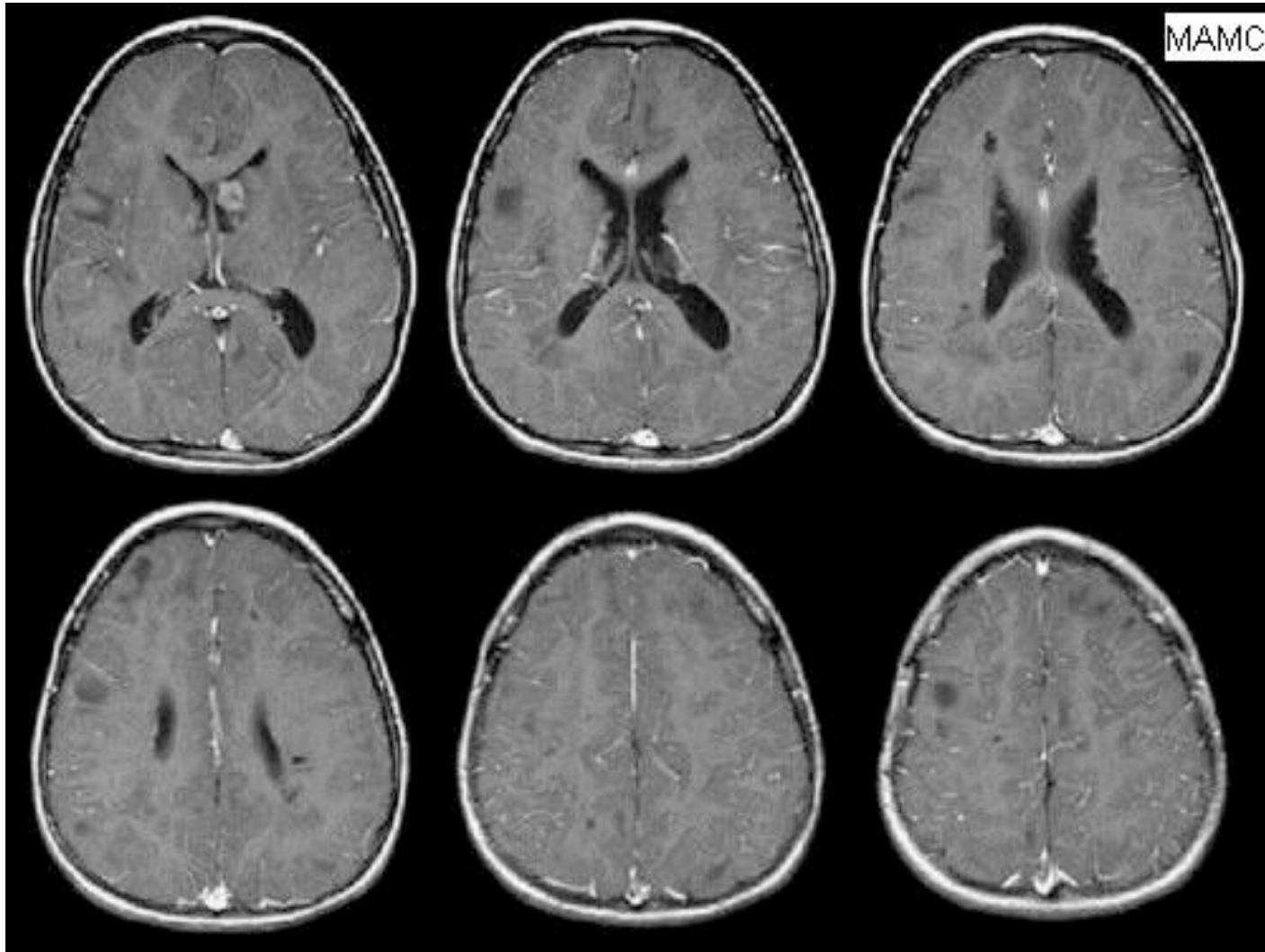
Subependymale noduli



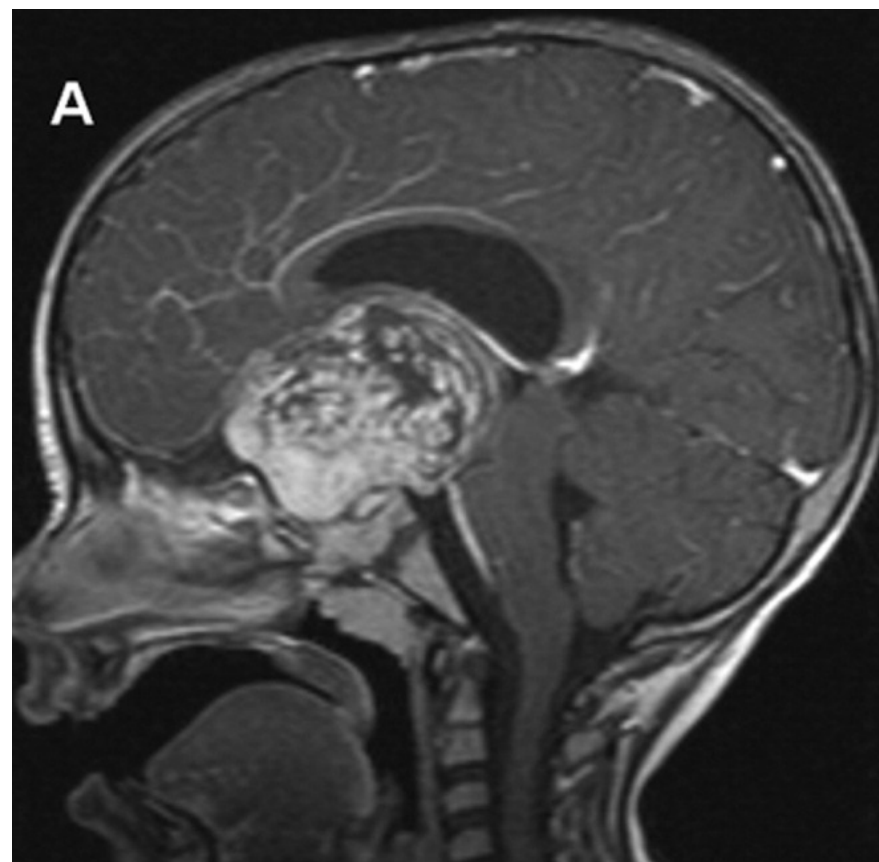
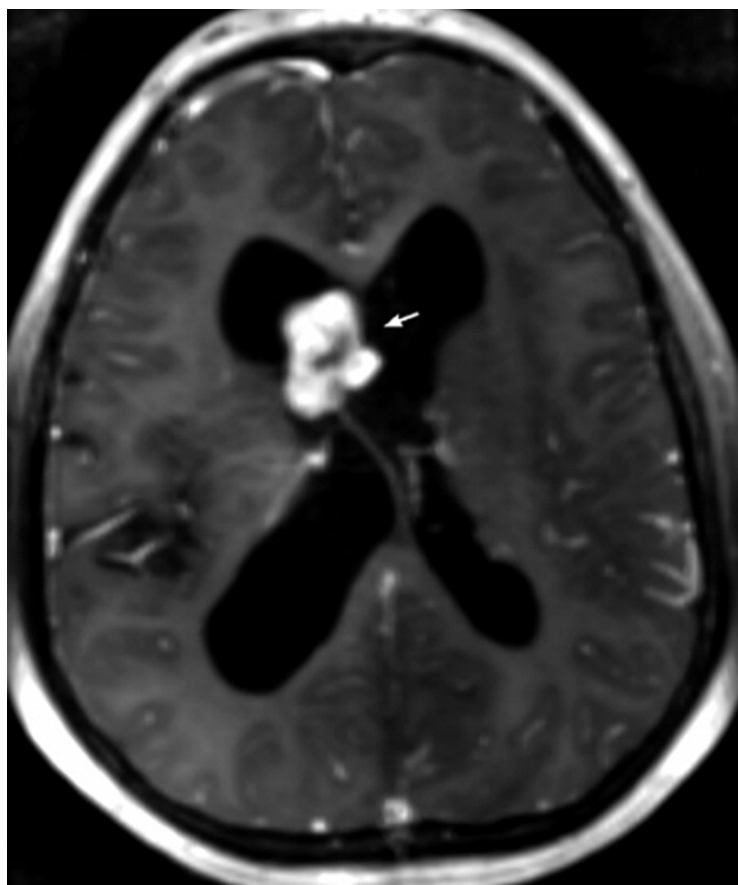
MR skanning



MR skanning

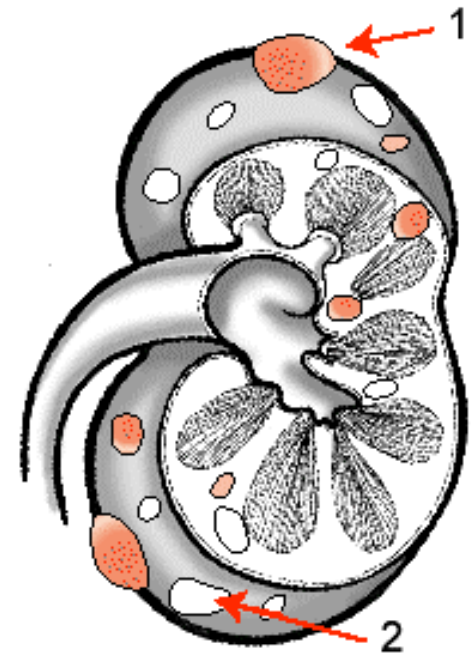
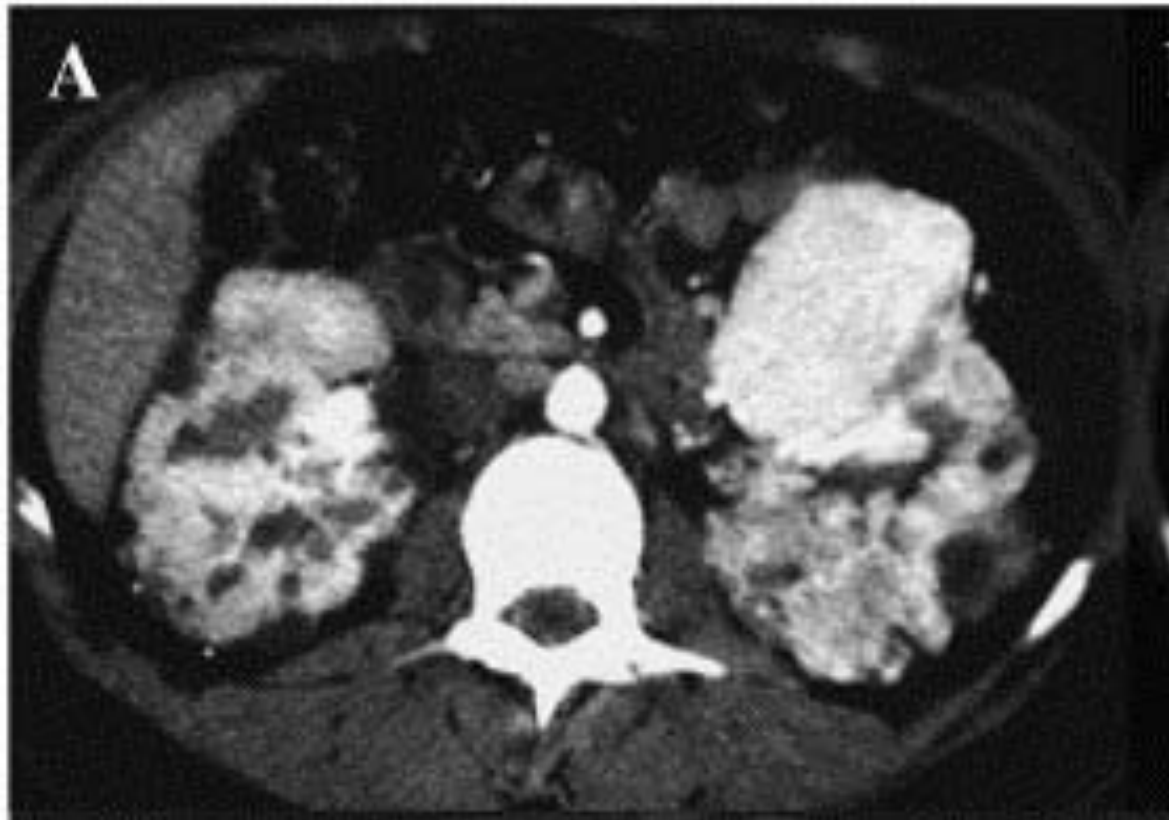


Subependymal gigant cell astrocytom

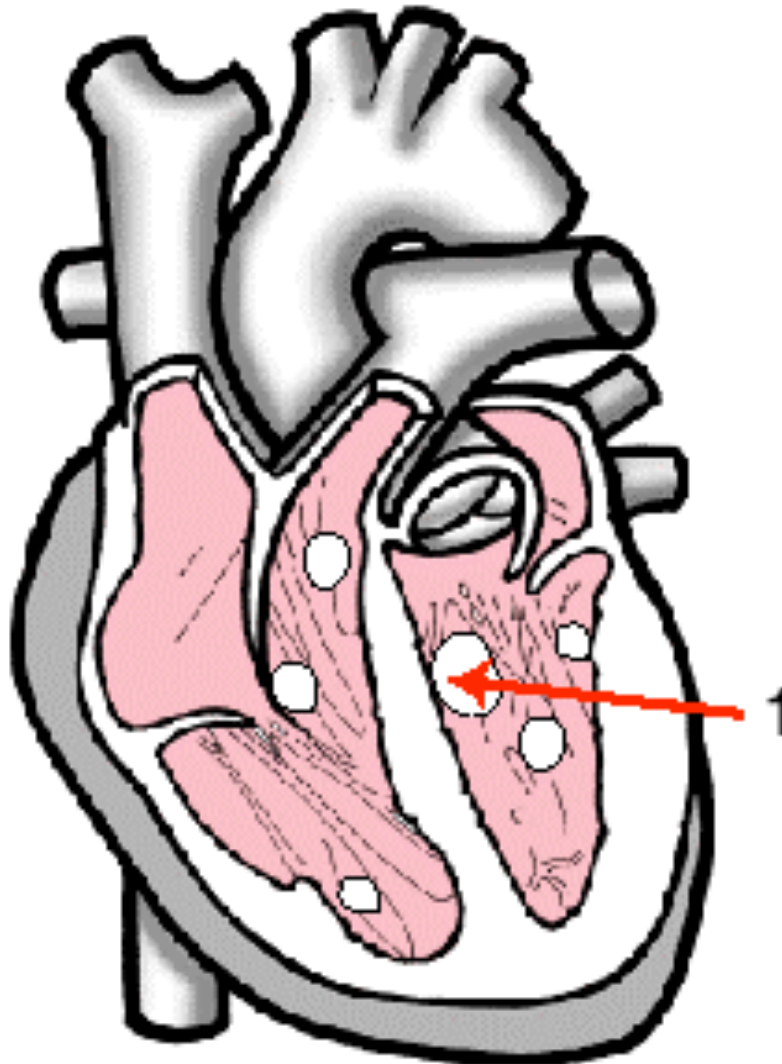


Symptomfri frem til udvikling af hydrocephalus

Renale angiomyolipom



Rabdomymer i hjertet



Oftest uden
symptomer

Lymfangiomyomatosis (LAM)

- Kvinder i 30-40 års alderen
- Øgning af abnorme muskelceller i lungevæv
- Cystiske lunger og pneumothorax
- Forværres ved graviditet og østrogen
- Sjældent symptomgivende, men findes nok i op til 60% af kvinder med TS
- Lungetransplantation kan være nødvendig

Hamartomer i øjet



Findes hos
40-60%.
Giver ikke
symptomer

Major features	Minor features
1. Cortical tubers	1. Multiple, randomly distributed pits in dental enamel
2. Subependymal nodules (SENs)	2. Hamartomatous rectal polyps
3. Subependymal giant cell astrocytoma (SEGAs)	3. Bone cysts
4. Hypomelanotic macules (3 or more)	4. Cerebral white matter radial migration lines
5. Shagreen patch (connective tissue nevus)	5. Gingival fibromas
6. Facial angiofibromas or forehead plaque	6. Nonrenal hamartoma
7. Multiple retinal nodular hamartomas	7. Retinal achromatic patches
8. Nontraumatic ungual or periungual fibromas	8. "Confetti" skin lesions
9. Cardiac rhabdomyoma, single or multiple	9. Multiple renal cysts
10. Pulmonary lymphangiomyomatosis and/or renal angiomyolipomas	

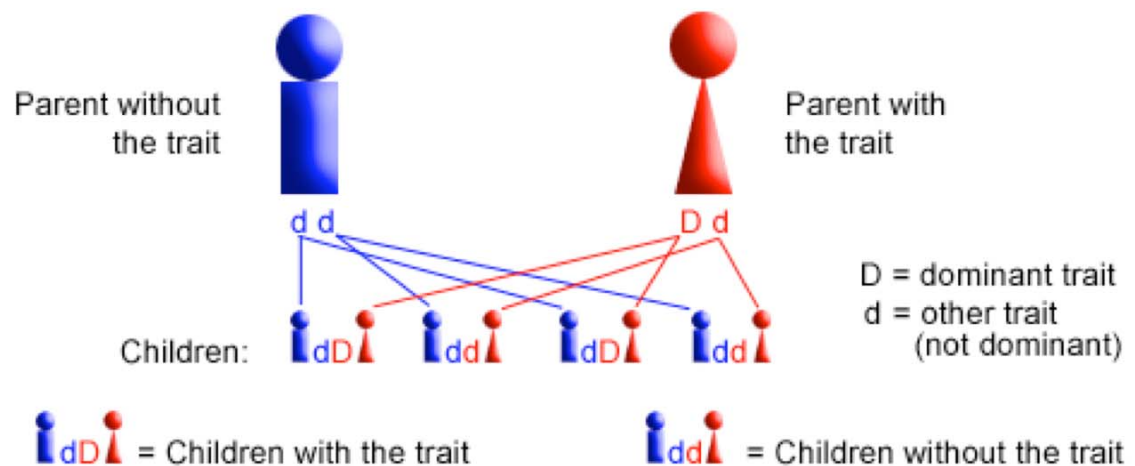
Definite TSC, two major or one major plus two minor features.

Probable TSC, one major plus one minor feature.

Possible TSC, one major or two minor features.

Genetik ved tuberøs sclerose

- Autosomal dominant eller sporadisk
- TSC1(9q34; harmatin)
- TSC2 (16p13; tuberin)



TSC2

- Særlig hyppig blandt de sporadiske tilfælde
- Hyppigere ledsaget af forsinket udvikling
- Flere kortikale tubera og subependymale noduli
- En mere alvorlig og sværere epilepsi
- Hyppigere ledsagende nyreforandringer
- Hyppigere forandringer i ansigtet (plaques)

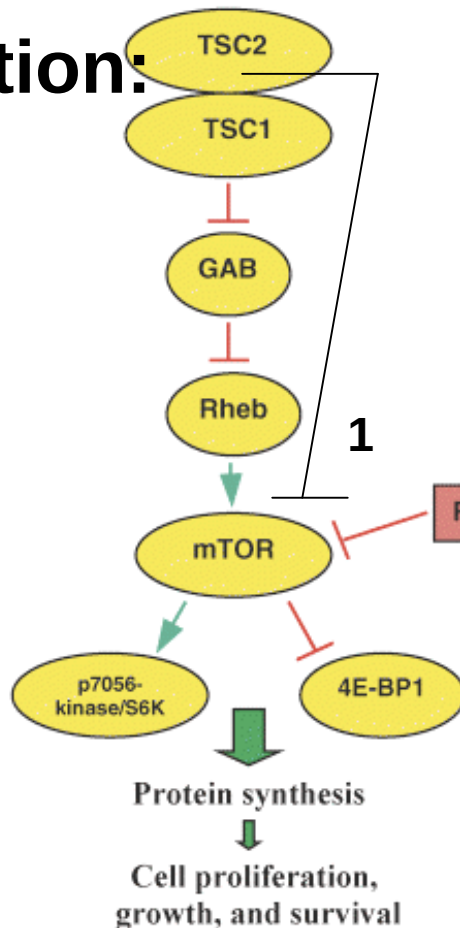
TSC1 og TSC2

- Blandt de sporadisk optrædende har 20% TSC1 og 80% TSC2
- Måske findes der et endnu ikke fundet gen for en endnu mildere type end TSC1
- Har forældrene ingen tegn til TS ved de gængse kliniske undersøgelser er risikoen for gentagelse 2-6-10%.
- Mosaikker ses ved begge typer

A) Normalt:

B)

Mutation:



1) TSC2 hæmmer mTOR

2) TSC2 inaktivering (ved mutation) reducerer GAB aktiviteten mod Rheb, hvilket aktiverer mTOR → ↑ celle nydannelse

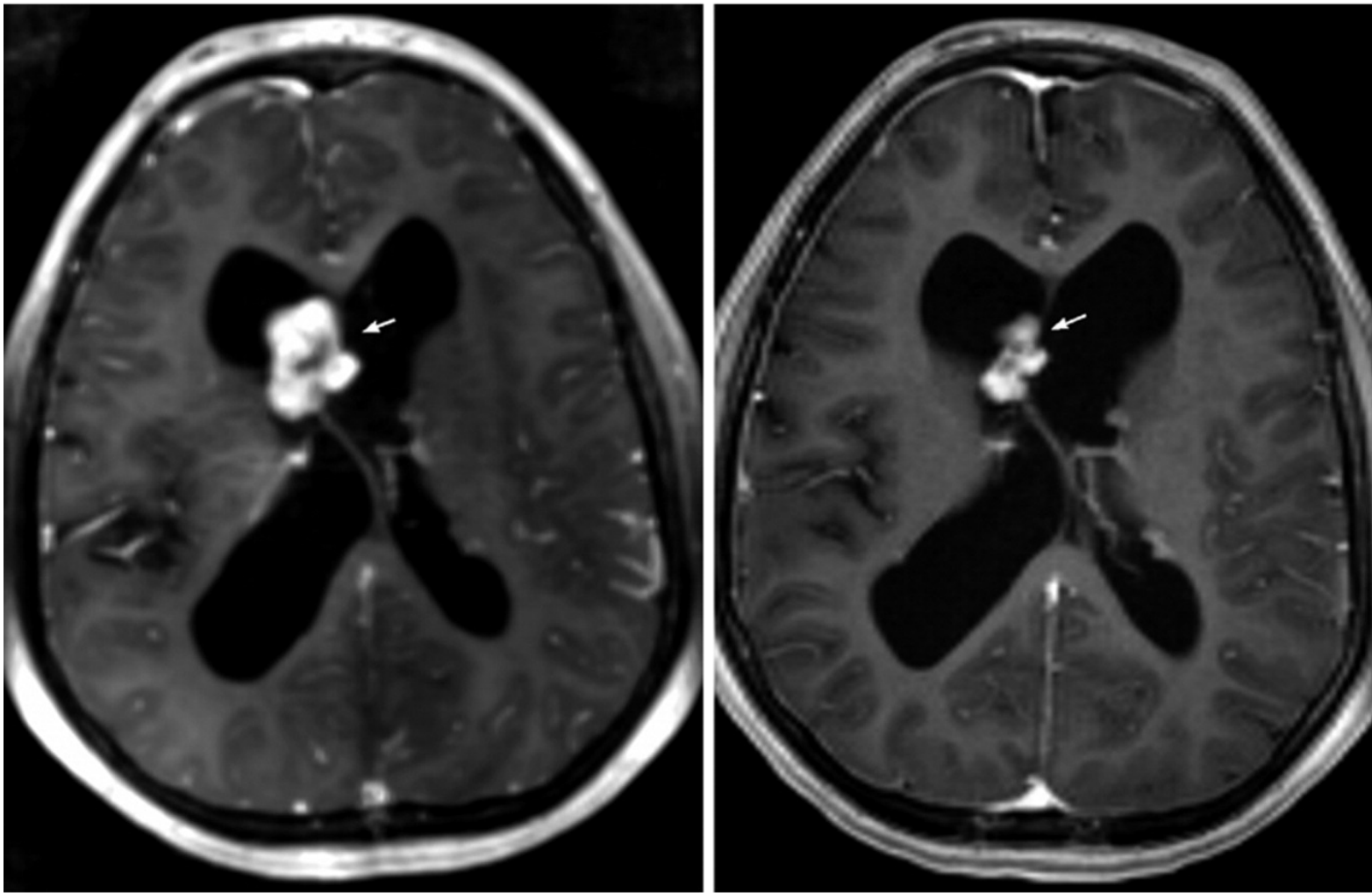
3) Rapamycin hæmmer mTOR

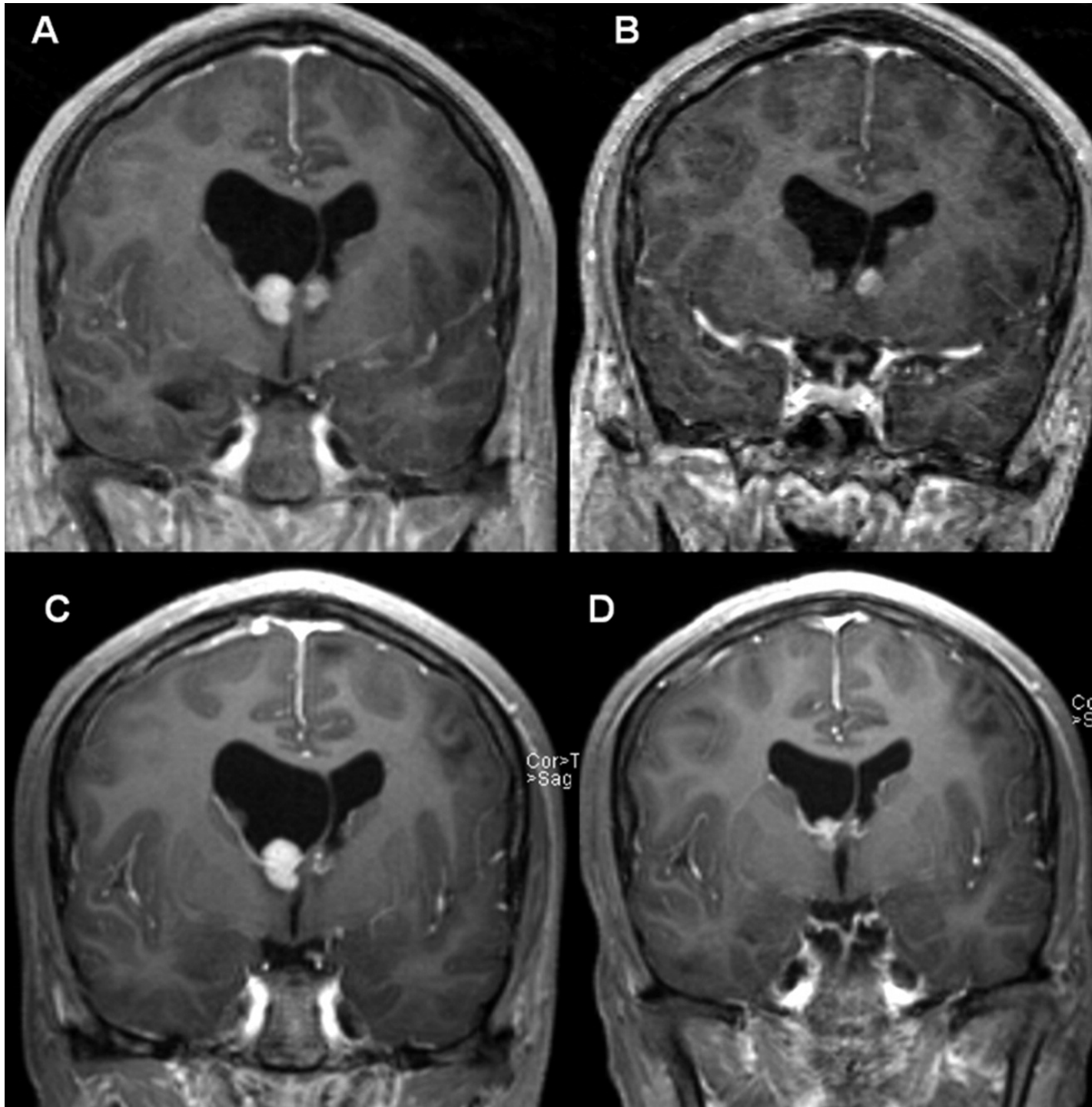
→ ↓ celle nydannelse

Rabamycin

- En slags antibiotika fra en bakterie, der er fundet i et øde område på Island
- Bruges i dag i forbindelse med transplantationer for at hindre afstødning
- Enkelte beskrivelser ved astrocytomer
- En enkelt patient med angiomyolipom
- Igangværende forsøg ved lymfangiomyomatosis (LAM)

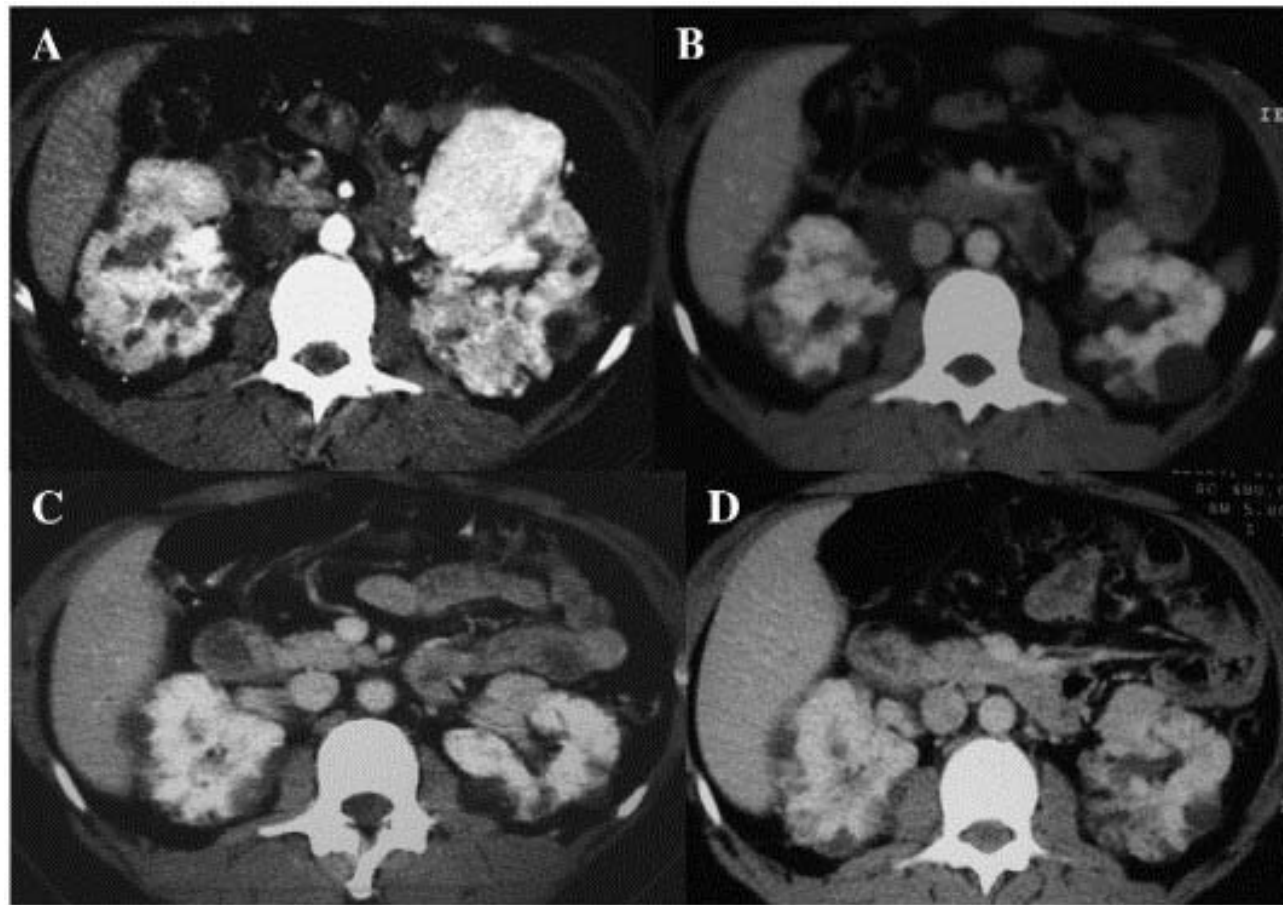
Rabamycin handling





**Rabamycin
behandling**

Renale angiomyolipomer rapamycin behandling



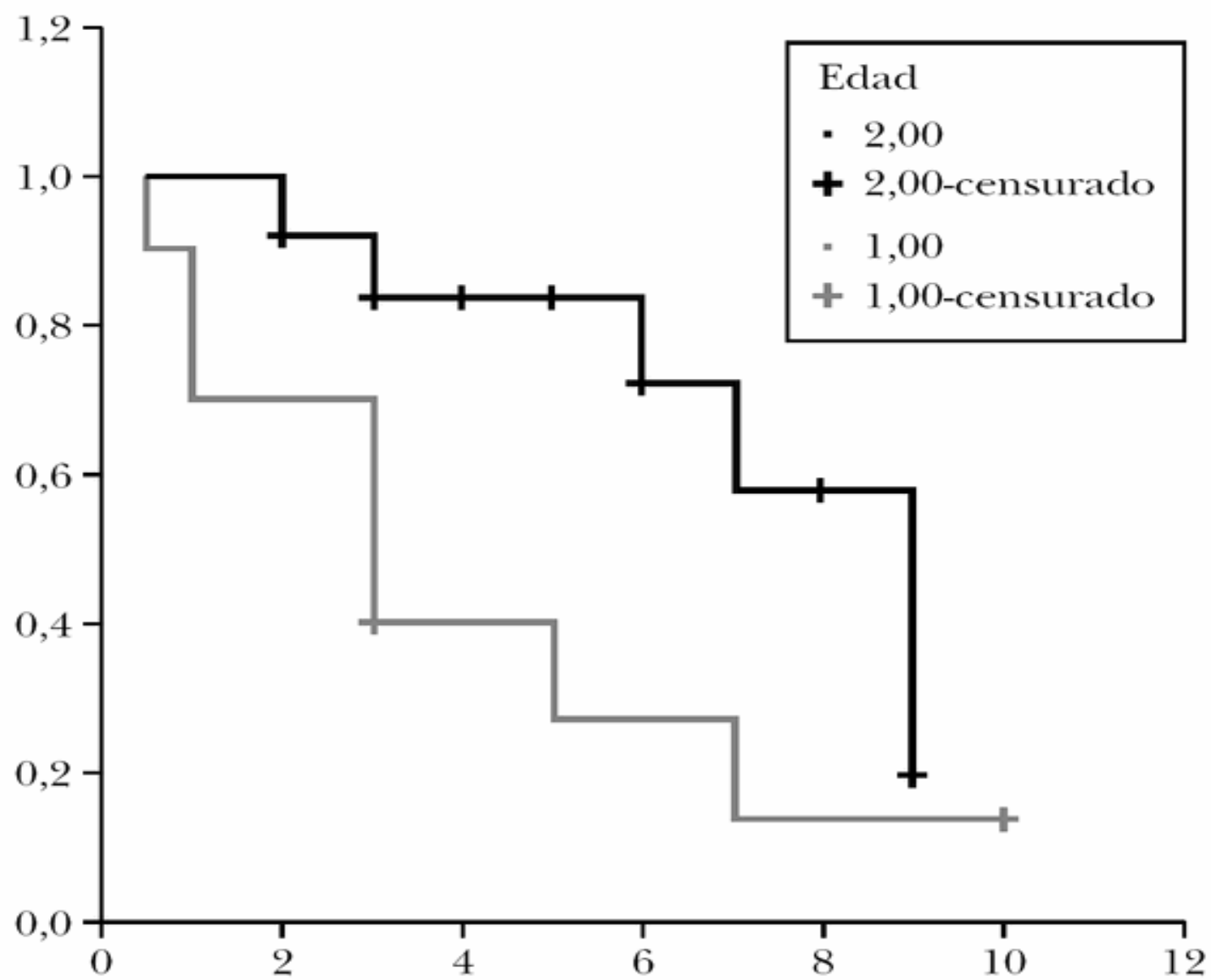
Perspektiv

- Kan det benyttes som behandling, hvor man starter allerede efter fødslen, og derigennem hindre sygdomsudvikling?
- Hjælper især ved at hæmme kardannelse
- Bivirkninger: udslet, ledsmerter, påvirkning af knoglemarv, fever, hævelser, højt kolesterol i blodet,

Ansigts angiofibromer adenoma sebaceum



Laser - Behandling



neglefibromer



Laser - behandling

- Der findes mange forskellige former
 - Hos alle er virkningen ikke livslang
 - Bivirkninger med ar-dannelse kan ikke udelukkes
-
- Bør foregå under læge ordination
 - Pas på laser i ukyndige hænder