

Atypisk præsentation af tuberøs sklerose

Marius Kløvgaard¹, Ali A. Muhamad² & Ioannis Tsiropoulos¹

KASUISTIK

1) Neurologisk Klinik, Rigshospitalet
2) Neuroradiologisk Afsnit, Røntgenafdelingen, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2016;178:V06160390

Tuberøs sklerose-kompleks (TSC) er en genetisk multi-systems sygdom. Den klassiske kliniske manifestation er triaden adenoma sebaceum, mental retardering og epilepsi. Ifølge de diagnostiske kriterier [1] stilles diagnosen på baggrund af genetisk testning og/eller en række kliniske kriterier, jf. **Tabel 1**. TSC er en genetisk tilstand, der er karakteriseret ved fokal ekto- og mesodermal hyperplasi, der forårsager læsioner i blandt andet nervesystemet, huden og nyrerne. Hos 75-90% af de patienter, der opfylder de diagnostiske kriterier, kan der påvises en patogen mutation i *TSC1* (9q34) eller *TSC2* (16p13.3), der henholdsvis koder for proteinerne hamartin og tuberin. *TSC1* og *TSC2* er *upstream*-regulatorer i mTOR-*pathway*'en. Arvegangen er autosomal dominant, men i to tredjedele af tilfældene er mutationen opstået *de novo* [2].

De fleste patienter med TSC diagnosticeres med epilepsi i barndommen [2, 3]. Prævalensen er ca. 5/100.000, men sygdommen er underdiagnosticeret [2], hvilket kan skyldes atypiske tilfælde, hvor patienten har sen debut eller ikke alle de klassiske tegn. Det er væsentligt, at TSC udviser betydelig intra- og interfamilær ekspressivitet, og der er således eksempler på,

at patienter er blevet behandlet for epilepsi, selv om de faktisk havde TSC [4].

SYGEHISTORIE

En 20-årig kvinde, der var tidligere rask fraset spændingshovedpine gennem to år, blev indlagt efter et førstegangs generaliseret tonisk klonisk anfald. Anfaldet forekom uprovokeret i vågen tilstand, var forudgået af flimren for øjnene, tinnitus og kvalme, men ikke af andre fokale neurologiske symptomer. Postiktalt var hun alment påvirket i ca. tre timer.

Der var ikke forekomst af tuberøs sklerose eller epilepsi i familien, men både patientens søster og far havde angiveligt hypopigmenterede elementer på kroppen.

Ved den neurologiske undersøgelse fandt man normale forhold. Ved en objektiv undersøgelse blev der fundet adskillige, men diskrete angiofibromer i ansigtet og flere diskrete hypopigmenterede hudområder på arme, abdomen og ben, dog ingen fibromer ved neglene. En oftalmoskopi gav mistanke om retinale forandringer bilateralt, og ved et efterfølgende oftalmologisk tilsyn diagnosticeredes hamartomer på begge øjne. En CT af

TABEL 1

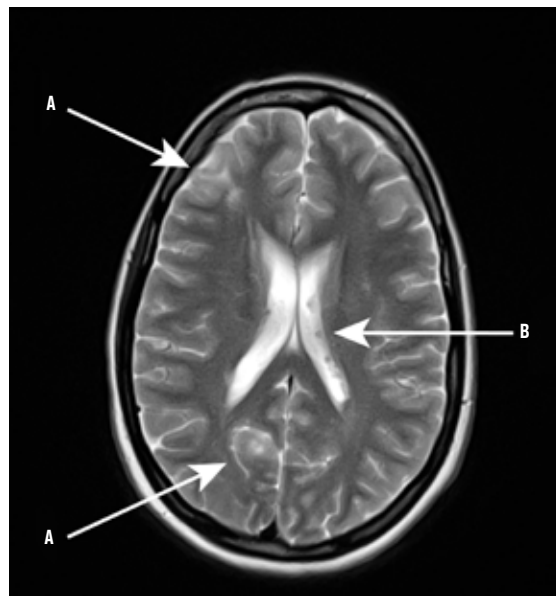
Diagnostiske kriterier for tuberøs sklerose-kompleks. Diagnosen stilles klinisk ud fra minimum to hovedkriterier eller et hovedkriterium og minimum to bikriterier [1].

Hovedkriterier

Angiofibromer (≥ 3) eller fibrøse cefaliske plaques
Kardielt rabdomyom
Kortikale tuber
Hypomelanotiske maculae (≥ 3 , ≥ 5 mm i diameter)
Lymfangioleiomyomatose
Multiple retinale nodulære hamartomer
Renalt angiomyolipom (≥ 2)
Shagreen patch
Subependymale kæmpecelleastrocytomer
Subependymale noduli
Ungvale fibromer (≥ 2)

Bikriterier

»Konfetti«-hudlæsioner (adskillige hypopigmenterede maculae spredt over kroppen, 1-3 mm)
Huller i tandemaljen (≥ 3)
Orale fibromer (≥ 2)
Multiple renale cyster
Ikkerenale hæmatomer
Retinal achromic patch



T2-vægtet MR-skanning af kortikale tubera (A) både frontalt og occipitalt i højre hemisfære samt subependymale noduli (B) ved lateralventriklernes bagehorn i venstre hemisfære. Samtlige radiologiske fund er typiske for diagnosen tuberøs sklerose-kompleks.

cerebrum rejste mistanke om både kortikale tubera og subependymale noduli, hvilket efterfølgende blev bekræftet ved en MR-skanning af cerebrum med kontrast. Et interiktalt elektroencefalogram viste udbredt dominant 10-11 Hz-aktivitet og ingen fokale eller paroxysmiske abnormiteter. En UL-undersøgelse viste multiple angiomyolipomer i begge nyrer, hvilket blev genfundet ved MR-skanning af nyrer og abdomen, hvor man også påviste en enkelt tumor på to cm uden fedtoplading på venstre nyre. En CT af thorax viste en enkelt cyste i højre overlap, men ingen tegn til lymfangioleiomyomatose. Ved et dermatologisk tilsyn fandtes et *shagreen patch* på højre side af panden. Ved genetisk testning påvist en patogen *missense*-mutation i *TSC2*, c.1832G>A, p.Arg611Gln. Patienten blev sat i antiepileptisk behandling med lamotrigin og blev henvist til genetisk rådgivning og klinisk opfølgning. Hun opfyldte således seks ud af 11 kliniske hovedkriterier for TSC: kortikale tubera, subependymale noduli, retinale hamartomer, renale angiomyolipomer, angiofibromer og *shagreen patch*.

DISKUSSION

Udviklingen i molekylærgenetisk testning har forbedret diagnostikken af patienter med TSC, men ved første undersøgelse i klinikken opstår mistanken om diagnosen stadig på grund af den klassiske triade. Atypiske tilfælde kan dog vise sig anderledes, og det er en væsentligt differentialdiagnostisk mulighed hos patienter, der har f.eks. et førstegangskrampeanfald i voksenalderen og diskrete hudmanifestationer, selv om der ikke er manifesterede indlæringsvanskeligheder eller udviklingsforstyrrelser.

Billeddiagnostik af cerebrum i forbindelse med et førstegangskrampeanfald ved TSC med involvering af centralnervesystemet vil vise hjerneforandringer i 95% af tilfældene [2]. Omhyggelig objektiv undersøgelse kan afsløre typiske hudmanifestationer og rejse mistanke om TSC.

Diagnosen er vigtig, da patienterne med denne lidelse behøver en tværfaglig udredning og opfølgning blandt andet med MR-skanning af cerebrum, UL-skanning af nyrerne, ekkokardiografi, dermatologisk og oftalmologisk undersøgelse samt genetisk testning og rådgivning. Påvisning af en mutation giver mulighed for genetisk testning af familiemedlemmer og prænatal diagnostik.

SUMMARY

Marius Kløvgaard, Ali A. Muhamad & Ioannis Tsiropoulos:
Atypical presentation of tuberous sclerosis
Ugeskr Læger 2016;178:V06160390

Tuberous sclerosis complex (TSC) is an inherited disorder with a prevalence of 1/20,000. The diagnosis is based on clinical criteria and/or genetic testing. Most cases are found

during childhood. Yet, the intra- and interfamilial expressivity is variable, so the diagnosis should be considered in adults too. This is a case report about a 20-year-old female with an atypical presentation of TSC. The case highlights that TSC can be suspected in adults with a first-time seizure. The diagnosis is important because it leads to multidisciplinary follow-up.

KORRESPONDANCE: Marius Kløvgaard. E-mail: mks@dadlnet.dk

ANTAGET: 13. september 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. december 2016

I artikel Ugeskr Læger;178:V06160390, som blev publiceret den 5. december 2016, er der den 22. byttet om på rækkefølgen af de to proteiner nævnt i linje 13.

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49:243-54.
2. Samuelli S, Abraham K, Dressler A et al. Tuberous sclerosis complex: new criteria for diagnostic work-up and management. *Wiener Klin Wochenschr* 2015;127:619-30.
3. Osborne JP. Diagnosis of tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1988;63:1423-5.
4. Yoshida T, Nakagawa SI, Tabata K et al. A case of "forme fruste" of tuberous sclerosis having been treated as genuine epilepsy. *Rinsho Shinkeigaku* 1994;34:925-7.