



## TUBEROOSNE SKLEROOS

OMIM #191100; #613254, ORPHA:805

### Sissejuhatus

Tuberoosne skleroos (TS) on pärilik haigus, millele on iseloomulik hamartoomide teke erinevates organites, sagedamini nahas, ajus, silmades, südames, neerudes ja kopsudes. Hamartoomid on arengurikke tagajärjel tekkinud mittekasvajalised koevohandid ehk moodustised. Hamartoomid sisaldavad erinevalt kasvajatest kudesid, mis on sellele piirkonnale omased, kuid asetsevad organiseerimatult. Hamartoomid ei ole pahaloomulised ning ei anna metastaase, kuid võivad kasvada suuremaks, kahjustades nii kõrvalasetsevaid kudesid.

### Tekkepõhjused

Tuberoosne skleroos on põhjustatud muutustest 9. kromosoomil asetseva *TSC1* või 16. kromosoomil asetseva *TSC2* geenis.

Inimesel on normaalselt 23 kromosoomipaari ehk kokku 46 kromosoomi, mis asuvad rakutuumas. 46-st kromosoomist on kaks sugukromosoomid, mis määravad lapse soo – tütarlapsel kaks X-kromosoomi (46;XX) ja poisslapsel X ja Y kromosoomid (46;XY). Normaalselt pärib laps ühe kromosoomi isalt, teise emalt. Igal kromosoomil on tuhandeid gene, milles sisalduv informatsioon on vajalik organismi toimimiseks. Piltlikult öeldes on geenid nagu retsept, mis annab täpseid juhiseid, kuidas organism peab arenema, kasvama ja funktsioneerima.

*TSC1* ja *TSC2* geenid on tuumor-supressor geenid, mis toodavad vastavalt valke hamartiin ja tuberiin. Hamartiin ja tuberiin inhibeerivad kaudselt mTOR rada. mTOR liigne aktiivsus põhjustab üleliigset rakkude jagunemist ja kasvu. *TSC1* ja *TSC2* geenide roll on läbi valgu tootmise reguleerida rakkude kasvu, jagunemist ja apoptoosi e programmeeritud rakusurma. Mutatsioonid tuumor-supressor geenis põhjustavad rakkude reguleerimata jagunemise (paljunemise) ja apoptoosi mitte toimumise, mistõttu kujuneb soodumus kasvajate tekkeks.

### Esinemissagedus

Tuberoosse skleroosi esinemissagedus on hinnanguliselt ülemaailmselt 1 juhtum 10 000 elussünni kohta.

### Kliiniline pilt

Tuberoosse skleroosi kliiniline pilt on väga varieeruv ja võib erineda isegi samas perekonnas. TS haiguse kulgu ulatub kergest väga raskeni, kus kerge kulu korral võib haigus avalduda alles



### Fibroossed naastud

*Nahapinnast kõrgemad tihked naastud võivad tekkida laubale, harvem peanahale ja põskedele. Peanahal olevate naastudega võib kaasneda juuste väljalangus naastu piirkonnas.*

### Küünealune, küünt ümbritsev fibroom



*Pilt 4. Periunguaalne fibroom [1]*

*Küüne fibroomid tekivad nooruki- või täiskasvanueas ja esinevad rohkem varbaküüntel kui sõrmedel.*

## Kesknärvisüsteem

### Ajukasvajad

- Subependümaalsed noodulid
- Glioneuraalsed hamartoomid
- Subependümaalsed hiidrakk-astrotsütoomid (SEGA)

*Ajukasvajad võivad tekkida juba varases lapseas, kuid muutuvad üldjuhul sümptomaatiliseks 10 – 30a vanuses. Ajukasvaja võib tüsistuda vesipeana, mis tõstab koljusisest rõhku. Koljusisese rõhu tõus võib põhjustada peavalu, oksendamist, teadvushäireid ning lokaalseid neuroloogilist deptsüüti (nt nägemishäireid)*

### Epilepsiahood, imikuea spasmid

*Üle 80%-l TS-iga indiviididest kujunevad lapseas epilepsiahood. TS põhjustab ka imikuea spasme, mis kujutavad endast tahtele allumatuid lihase või lihasgruppide kontraktsioone.*

### Arengu hilistumine, intellektipuue

*Enamikel TS-ga indiviididel esineb arengu hilistumine ja intellektipuue. Varases elueas alanud ja ravile raskesti alluvad epilepsiahood, imikuea spasmid ning glioneuraalsed hamartoomid on seotud raskema intellektipuude kujunemisega.*

### Neuropsühhiaatrilised häired

*Autismispektrihäire  
Aktiivsus- ja tähelepanuhäire  
Unehäired  
Käituishäired*

## Neerud

<b>Angiomüolipoom</b>	<i>Angiomüolipoomid koosnevad veresoontest, silelihasrakkudest ja rasvkoest. Moodustised tekivad üldjuhul neerudes ja võivad olla asümptomaatilised, põhjustada valu külgedes või neerufunktsiooni langust. Angiomüolipoomi lõhkemine võib põhjustada eluohtlikku verejooksu.</i>
<b>Neerutsüstid</b>	<i>Üldjuhul ei põhjusta sümptome. Kui tsüste on palju võivad need põhjustada neerufunktsiooni langust, mis võib viia neerupuudulikkuseni.</i>
<b>Onkotsütoom e adenomatoosne hamartoom</b>	<i>Onkotsütoom on healoomuline neerukasvaja.</i>
<b>Neerurakk-kartsinoom e pahaloomuline neeruvähk</b>	<i>Väga harv, esineb 2-5%-l tuberoosse skleroosiga indiviididest, kuid on siiski sagedasem kui tavapopulatsioonil.</i>

## Kopsud

<b>Lümfangiioleiomüomatoos (LAM)</b>	<i>LAM tekib sagedamini viljakas eas naistel ja esineb väga harva meestel. LAM kujutab endast silelihasrakkude vohamist kopsukoos, mille tagajärjel tekivad tsüstilised õõnsused. Sümptomiteks võivad olla hingamisraskused, köha ja õhupuudustunne. LAM võib tüsistuda õhkkrinnaga.</i>
<b>Multifokaalne mikronodulaarne pneumotsüütide hüperplaasia</b>	<i>Kujutab endast teatud tüüpi kopsurakkude arvukuse suurenemist. Võib olla asümptomaatiline, harvematel juhtudel põhjustada hingamispuudulikkust.</i>

## Süda

<b>Rabdomüoom e healoomuline vöötlihaskasvaja</b>	<i>Rabdomüoom võib tekkida juba looteas, imiku- või lapseas. Kasvaja ei põhjusta üldjuhul sümptome ja võib spontaanselt taandareneda. Mõnel juhul võib kasvaja</i>
---	--

*põhjustada rütmihäireid või takistada verevoolu südamest välja.*

## Silmad

### Reetina e võrkkesta hamartoomid

*Reetina on silma valgustundlik kiht. Hamartoomid võrkkestal põhjustavad harva häireid nägemises, kuid on abiks diagnoosi kinnitamisel.*

## Neuroendokriinsed kasvaja

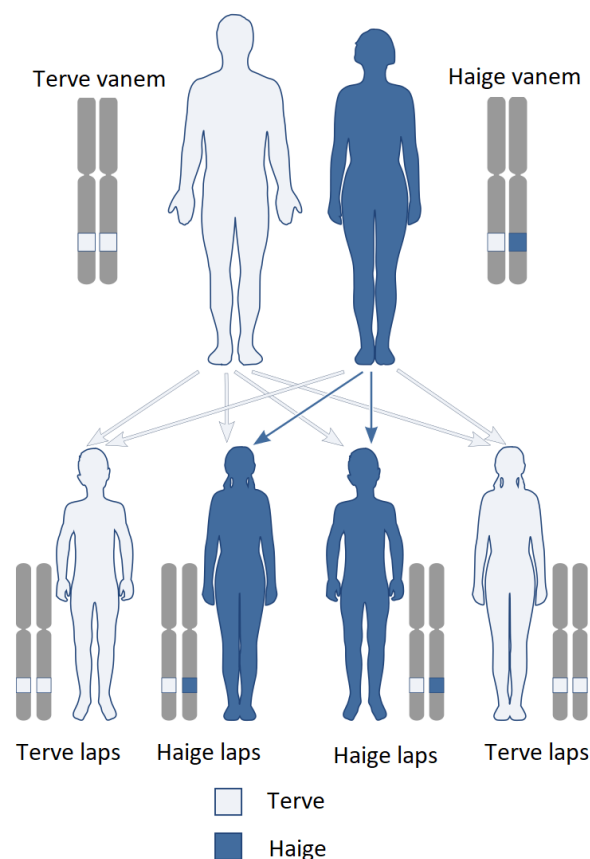
### Hüpopüüsi adenoom Kõrvalkilpnäärme adenoom/hüperplaasia Pankrease adenoom Gastrinoom

*TS-ga patsientidel on leitud ka neuroendokriinseid kasvaja, mis arenevad hormoone tootvatest rakkudest.*

## Pärandumine

Tuberoosne skleroos pärandub autosoom-dominantselt (joonis 1), mis tähendab, et haiguse avaldumiseks piisab muutusest vaid ühes *TSC1* või *TSC2* geeni alleelis. Autosoom-dominantne muutus võib olla *de novo* ehk uustekkeline, mis tähendab, et kumbki vanematest muutust ei kannu. Teistel juhtudel üks vanematest kannab samuti sama muutust ühes geeni alleelis. Geenimuutusega isik pärandab tuberoosse skleroosi oma järglasele 50% tõenäosusega.

## Autosoom-dominantne



**Joonis 1.** Autosoom-dominantne pärandumine.  
Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2022

## Ravi ja käsitus

Tuberoosse skleroosi ravi keskendub sümptomite leevendamisele ja vajadusel arengu toetamisele. Kõigile TS-ga patsientidele on soovitatav perioodiline jälgimine, peamiselt hea- ja pahaloomuliste kasvajate arengu kontrollimiseks. Kaebustest olenevalt on vajalik vastava eriarsti konsultatsioon (neuroloog, pulmonoloog, nefroloog, oftalmoloog, psühhiaater, dermatoloog), kes määrab ka kaebuste jälgimisintervalli. Hilistunud arengu puhul võib abi olla tegevus-, füsio- ja kõneteraapiast. Epilepsiahoogude ja imikuea spasimide korral on vajalik (laste)neuroloogi konsultatsioon, kes määrab ja vajadusel korrigeerib hoogude- ja spasmivastast ravi. Kasvajate (SEGA, angiomüolipoomid, LAM, angiofibroomid) varajane avastamine võimaldab sekkumist kasvajakasvustase raviga (mTOR inhibiitoritega) ja ära hoida kirurgilise sekkumise vajadust. Ravi sobivuse ja vajaduse üle otsustab raviarst.

## Kasutatud kirjandus

1. Cascarino M, Leclerc-Mercier S. Histological Patterns of Skin Lesions in Tuberous Sclerosis Complex: A Panorama. *Dermatopathology*. 2021; 8(3):236-252.  
<https://doi.org/10.3390/dermatopathology8030029>
2. Randle, S. Tuberous sclerosis complex: Genetics, clinical features, and diagnosis. 2022. UpToDate, Inc
3. Tuberous Sclerosis. 2020. NORD – National Organization for Rare Disorders, Inc.
4. Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, et al. Tuberous Sclerosis Complex. 1999 Jul 13 [Updated 2021 Dec 9]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>