

**LIISA METSÄHONKALA**

dosentti, lastenneurologian  
erikoislääkäri  
HYKS, lasten ja nuorten  
sairauksien klinikka  
eeva-liisa.metsahonkala@hus.fi

**HEIKKI ALAPULLI**

HLL, kliinisen hammashoidon  
erikoishammaslääkäri  
HYKS Pää- ja kaulakeskus, suu- ja  
leukasairaudet

**MARIA ARVIO**

kehitysvammalääketieteen  
professori  
Päijät-Hämeen keskussairaala  
ja KTO Varsinais-Suomen  
erityishuoltopiiri

**ANITA HIIPPALA**

LL, lastenkardiologian  
erikoislääkäri  
HYKS, lasten ja nuorten  
sairauksien klinikka

**ULLA HODGSON**

LT, keuhkosairauksien ja  
yleislääketieteen erikoislääkäri  
HYKS Sydän- ja keuhkokeskus

**ARTO IMMONEN**

dosentti, neurokirurgian  
erikoislääkäri  
KYS, Neurokeskus, neurokirurgia

**KRISTIIINA KANANEN**

LT, sisätautien erikoislääkäri,  
ylilääkäri  
Kainuun keskussairaala, sisätaudit

**MARJO KARVONEN**

LL, lastenneurologian  
erikoislääkäri  
KYS, lasten ja nuorten klinikka

**JANNE KATAJA**

LT, lastenneurologian erikoislääkäri  
TYKS, lasten ja nuorten klinikka

**REETTA KÄLVIÄINEN**

kliinisen epileptologian professori,  
ylilääkäri  
Itä-Suomen yliopisto ja  
KYS, Neurokeskus, Epilepsiakeskus

LIITEAINEISTO  
pdf-versiossa  
[www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi)

Sisällysluettelot  
SLL 35/2017

VERTAISARVIOITU



# Tuberoosiskleroosi – suomalainen diagnoosi- ja seurantasuositus

- Tuberoosiskleroosia sairastavat potilaat tarvitsevat systemaattista, monen erikoisan seurantaa läpi elämän.
- Tavoitteena on haitallisten tai jopa hengenvaarallisten elinmuutosten varhainen toteaminen ja hoito.
- Epilepsian tehokkaalla hoidolla ja kehityksen oikea-aikaisella tuella pyritään vaikuttamaan potilaiden kehityksen ennusteeseen ja neuropsykiatristen häiriöiden esiintymiseen.
- Tässä suosituksessa esitetään diagnosointi- ja seurantavaiheessa tarvittavat tutkimukset ja niiden toteutus, jossa hyödynnetään sekä erikoissairaanhoidon että perusterveydenhuollon palveluja.

Tuberoosiskleroosi (tuberous sclerosis complex, TSC) on monimuotoinen, useissa ektodermista alkuperää olevissa elimissä ilmenevä, vallitsevasti periytyvä neurokutaaninen harvinaissairaus. Sen ilmaantuvuus on noin 1/6 000 vastasyntyneitä ja esiintyvyys väestössä noin 1/20 000 (1). Sairaus todetaan osalla jo raskausaikana tai vastasyntyneenä, useimmilla lapsuusiässä, mutta joskus vasta aikuisena. Sairaus voi olla lähes oireeton tai aiheuttaa merkittäviä haittoja, kehityksen ongelmia ja hengenvaarallisia elinkomplikaatioita.

Tuberoosiskleroosia sairastavat tarvitsevat monialaista seurantaa koko ikänsä. Diagnosointia (taulukko 1) ja seurantaa varten on olemassa kansainvälinen suositus (1,2). Suomessa näiden potilaiden seurantaa ei ole keskitetty, kuten monissa Euroopan maissa. Meillä potilas saa hoidon lähellä kotiaan, mutta yksittäinen lääkäri kohtaa tuberoosiskleroosipotilaan vain harvoin. Tämän suosituksen tarkoituksena on helpottaa hoitavien lääkäreiden työtä ja yhtenäistää diagnostiikkaa ja seurantaa Suomessa (Liitetaulukko 1).

## Ihomuutokset

Epäily tuberoosiskleroosista voi herätä pelkkien iho-oireiden perusteella, ja monet siihen liittyvät iholöydökset jäävät usein havaitsematta (3). Siksi taudin diagnosointivaiheessa suositellaan, että ihotautilääkäri tutkii potilaan, erityisesti jos diagnoosi on epävarma.

Tyypillisimpiä ihomuutoksia ovat saarnen lehden muotoiset hypopigmentoituneet läikät, kasvojen alueen papulaiset angiofibroomat, pään alueen fibroottiset plakit, kynnen alueen fibroomat, tavallisimmin alaselän alueelta löytyvät säämiskäläiskät sekä lukuisat pienet hypo-

pigmentoituneet täplät (kuva 1). Useimpia näistä löydöksistä esiintyy yksittäisinä myös henkilöillä, joilla ei ole tuberoosiskleroosia (1). Hypopigmentoituneet läiskät voidaan havaita usein jo vastasyntyneellä, ja niiden diagnosoimisessa auttaa Woodin lamppu. Angiofibroomat ilmaantuvat tavallisesti 2–5 vuoden iässä, kynnen alueen fibroomat murrosiässä, ja säämiskäläiskät ennen kymmentä ikävuotta (4).

Taudin diagnosoinnin jälkeen iho-oireita on suositeltavaa seurata vuosittain (2). Seurannan voi toteuttaa potilaan hoitava lääkäri. Jos havaitaan ihomuutoksia, jotka vuotavat verta, kasvavat tai lisääntyvät nopeasti, aiheuttavat toiminnallista haittaa, ovat kivuliaita tai häiritsevät sosiaalista kanssakäymistä, potilas ohjataan ihotautilääkärille tarkempaa diagnosointia ja hoidon arviointia varten. Ihomuutoksia hoidetaan mm. laserilla, kirurgisesti sekä jäädytshoidoin (4). Myös paikallisen mTOR:n estäjän tehosta kasvojen angiofibroomiin on julkaistu rohkaisevia tuloksia (5), mutta toistaiseksi kaupallista valmistetta ei ole saatavilla.

## Neurologiset oireet

### Epilepsia

Noin 80 % tuberoosiskleroosipotilaista sairastuu epilepsiaan ja noin 60 %:lla epilepsia on vaikea. Epilepsia puhkeaa 60 %:lle jo imeväisiässä paikallisalkuisena epilepsiana, infantiilispasmi-oireyhtymänä tai näiden yhdistelmänä. 10 %:lla epilepsia alkaa vasta aikuisiässä (6–8).

Imeväisiässä epilepsian viiveetön diagnosointi ja hoidon aloitus vaikuttavat lapsen kehityksen ennusteeseen (9). Myös vanhemmilla potilailla epilepsian hyvä hoito todennäköisesti tukee kognitiota.

**JUSSI LEPPÄVIRTA**

LL, ihotautien ja allergologian erikoislääkäri  
 TYKS, ihotautien klinikka, medisiininen toimialue

**TUIRE LÄHDESMÄKI**

LT, lastenneurologian erikoislääkäri ja lastenneurologian kliininen opettaja  
 TYKS, lastenneurologia, lasten ja nuorten klinikka, Turun yliopisto

**HARRY NISEN**

LT, urologian erikoislääkäri  
 HYKS Vatsakeskus, urologia

**MINNA PÖYHÖNEN**

dosentti, perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri  
 HUSLAB, HYKS, kliinisen genetiikan yksikkö ja Helsingin yliopisto Medicum, lääketieteellisen genetiikan ja perinnöllisyyslääketieteen yksikkö

**RITVA VANNINEN**

radiologian professori  
 KYS, Kuvantamiskeskus, kliininen radiologia

**KRISTIINA VASARA**

LL, silmätautien erikoislääkäri  
 HYKS Pää- ja kaulakeskus, silmätautien klinikka

**PÄIVI VIEIRA**

LT, lastenneurologian erikoislääkäri  
 OYS, lasten ja nuorten klinikka

**TAULUKKO 1.****Tuberoosiskleroosin diagnostiset kriteerit.****A. PATOGEENINEN MUTAATIO JOKO TSC1- TAI TSC2-GEENISSÄ****B. KLIINISET DIAGNOSTISET KRITEERIT****Päälöydökset:**

1. Yli kaksi vähintään 5 mm:n läpimittaista hypomelanootista makulaa
2. Yli kaksi angiofibroosia tai fibroottista päänalueen plakkaa
3. Yli yksi kynsivallin fibroosia
4. Säämiskäläikkä
5. Useat retinan hamartoomat
6. Aivokuoren kehityshäiriöt (tuberit tai valkoisen aineen radiaaliset juosteet)
7. Subependymaaliset nodulukset
8. Subependymaalinen jättisolustaastroytooma
9. Sydämen rabdomyooma
10. Lymfangioliomyomatoosi
11. Yli yksi munuaisten angiomyolipoomaa

**Sivulöydökset:**

1. Retinan akrominen läikkä
2. Hamartoomat muualla kuin munuaisissa
3. Yli kaksi kiillekuoppaa
4. Munuaiskystat
5. Yli yksi suun alueen fibroosia
6. Konfettimaiset ihomuutokset

**Varma diagnoosi:**

Joko A tai kaksi päälöydöstä tai yksi päälöydös ja vähintään kaksi sivulöydöstä.

lymfangioliomyomatoosi yhdessä angiomyolipoomien kanssa ei riitä varmaan diagnoosiin (36).

**Mahdollinen diagnoosi:**

Joko yksi päälöydös tai vähintään kaksi sivulöydöstä.

Kun imeväisellä on todettu tuberoosiskleroosi, vanhempia opetetaan tunnistamaan epileptiset spasmit ja ensimmäisen ikävuoden aikana aivosähkökäyrää rekisteröidään toistuvasti. Näin varmistetaan hoidon varhainen aloittaminen. Lääkitys aloitetaan, kun EEG:ssä nähdään epileptisiin spasmeihin sopivia muutoksia tai paikallisia purkauksia, vaikka kliinisiä oireita ei vielä nähtäisikään (10,11). Imeväisiässä alkavan epilepsian ensisijainen lääkehoito on vigabatriini (10,12,13).

Kaikilta tuberoosiskleroosidiagnoosin saaneilta 1–16-vuotialta lapsilta rekisteröidään uni-EEG. Jos herää epäily vähäoireisista kohtauksista, kuvataan pitkä video-EEG.

Tuberoosiskleroosiin liittyvän epilepsian lääkehoito määräytyy epilepsiatyyppin mukaan. Vai-

keaa epilepsiaa sairastavien hoitovaihtoehdot tulisi arvioida vaikean epilepsian hoitoon erikoistuneessa yksikössä. Lääkehoidon ohella potilaat voivat hyötyä epilepsiakirurgiasta, mTOR:n estäjästä, ruokavaliohoidosta tai stimulaattorihoidosta (14–17).

**Jättisolukasvaimet**

Aivojen toistuvan kuvantamisen tärkein päämäärä on havaita varhaisessa vaiheessa jättisolukasvaimet (subependymal giant cell astrocytoma, SEGA), joita esiintyy 10–20 %:lla tuberoosiskleroosipotilaista (18). Diagnoosivaiheessa suositellaan pään magneettikuvausta, jossa samalla nähdään taudin mahdolliset muut aivolöydökset kuten, tuberit ja ependymaalaiset nodulukset (2). Jättisolukasvaimen tyypillinen esiintymispaikka on sivukammion kaudotalaaminen uurre lähellä aivokammioiden väliaukkoa (foramen Monroi).

Histologialtaan jättisolukasvaimet ovat hyvänlaatuisia, mutta kasvaessaan ne voivat aiheuttaa hydrokefaluksia. Ne voivat kasvaa myös invasiivisesti ympäröiviin aivorakenteisiin. Aivopaineoireiden lisäksi voi esiintyä paikallisia neurologisia tai neuropsykiatrisia oireita tai epilepsia-kohtauksia.

Uusia jättisolukasvaimia ilmaantuu harvoin enää 25 ikävuoden jälkeen mutta olemassa oleva jättisolukasvain voi kasvaa vielä aikuisiässä (19,20). Kaikkien potilaiden pään magneettikuvausta 1–3 vuoden välein suositellaan 25 ikävuoteen asti (2,19,21). Harvajaksosta kuvantamisseurantaa läpi elämän suositellaan potilaille, joilla on aiemmin todettu jättisolukasvain.

Jättisolukasvain pyritään ensisijaisesti poistamaan kokonaan. Mikäli tämä ei ole mahdollista tai kirurgiselle toimenpiteelle on vasta-aiheita (esim. anestesia vasta-aiheinen), hoitovaihtoehtona on lääkehoito mTOR:n estäjillä (11,22,23). Neurokirurgin konsultaatio tarvitaan aina, mikäli jokin kirurgisen hoidon aihe täyttyy tai kokonaistilanne on epäselvä (Liitetaulukko 1).

**Käytös ja kehitys**

Tuberoosiskleroosiin liittyy yleisesti kognitiivisen kehityksen häiriöitä, käytöshäiriöitä ja psyykkisiä häiriöitä, jotka ovat merkityksellisiä potilaan ja hänen perheensä elämänlaadulle. Kognitiivisen kehityksen eriaisteisia häiriöitä esiintyy jopa puolella potilaista. Sen lisäksi oireyhtymään liittyvät neuropsykiatriset oireet

KUVA 1.

A. Kasvojen angiofibrooma. B. Selän säämiskäläiskä.



#### KIRJALLISUUTTA

- 1 Northrup H, Darcy A, Krueger. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49:243–54.
- 2 Krueger DA, Northrup H. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;44:255–65.
- 3 Staley BA ym. Tuberous sclerosis complex: diagnostic challenges, presenting symptoms, and commonly missed signs. *Pediatrics* 2011;127(1):e117–25.
- 4 Teng JM ym. Dermatologic and dental aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statements. *JAMA Dermatol* 2014;150:1095–101.
- 5 Balestri R ym. Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:14–20.
- 6 Vignoli A ym. Epilepsy in TSC: certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia* 2013;54:2134–42.

(TSC-associated neuropsychiatric disorder, TAND) ovat yleisiä, mutta niitä ei aina tunnista (24). Kehityksellisten ja käyttäytymisongelmien tunnistamiseen ja seurantaan on kehitetty ns. TAND-kysely (25).

Diagnoosivaiheessa lapsipotilaan kehitystaso ja käyttäytymisen piirteet tulee kartoittaa lastenneurologian yksikössä. Työvälineeksi suositellaan TAND-kyselyä ja tarvittaessa moniammatillisen työryhmän tutkimusta laaja-alaisen kehityksen ongelmien diagnosoimiseksi, vanhempien ohjaamiseksi ja seurannan suunnittelemiseksi. Aikuisena diagnosoitujen potilaiden tutkimuksissa tulee käydä läpi koulutus- ja työhistoria sekä psyykkisten oireiden esiintyminen ja tarvittaessa ohjata lisäselvittelyihin. TAND-kysely sopii myös aikuispotilaille.

Lasten säännöllinen kehitysseuranta mahdollistaa oikea-aikaisen intervention. Vuosittaisilla seurantakäynneillä tulee seuloa kyselylomakkeella TAND-oireita, ja keskeisissä ikävaiheissa tulee suorittaa tarkempi, tarvittaessa moniammatillinen tutkimus. Suositellut tutkimusajankohdat ovat 0–3 vuotta, 3–6 vuotta, alakouluikä, teini-ikä ja varhainen aikuisikä, jonka jälkeen kognitiivista profiilia ja käyttöoireita kartoitetaan tarpeen mukaan (2). Palvelu-, kuntou-

tus- ja pedagogisen suunnitelman tulee perustua hyviin hoito- ja kuntoutuskäytäntöihin (2). Käyttäytymisen tai kehitystason äkillinen muutos on hälytysmerkki perustaudin etenemisestä (epilepsia, jättisolukasvain, munuaissairaus) ja sen tulee johtaa tutkimuksiin.

Lasten kehitysseurannan ja kuntoutuksen suunnittelun vastuu on alueellisen työnjaon ja kehityksessä ilmenneiden ongelmien mukaisesti lastenneurologian poliklinikoilla tai kehitysvammapoliklinikoilla. Käytöshäiriöiden hoidossa ja seurannassa tehdään yhteistyötä lasten-, nuoriso- tai kehitysvammapsykiatrian kanssa. Käyttöoireiden lääkähoidossa noudatetaan yksilöllistettyjä, mutta näyttöön perustuvia periaatteita (24).

Aikuisikäisten potilaiden TAND-oireiden seuranta toteutetaan ongelmien laadun mukaan kehitysvammapoliklinikalla, neurologian poliklinikalla tai omalääkärin vastaanotolla tarvittaessa psykiatrian klinikkaa konsultoiden.

#### Munuaiset

Tuberoosiskleroosiin liittyy munuaismuutoksia, ja ne lisääntyvät iän karttuessa: munuaislöydöksiä todetaan 2-vuotiaista noin 20 %:lla ja aikuisista jopa 80–90 %:lla.

Tavallisin munuaismuutos ovat yleensä multipetteleina ja molemminpuolisina esiintyvät angiomyolipoomat, jotka ovat kasvutavaltaan hyvänlaatuisia ja yleensä oireettomia. Ne koostuvat rasvan lisäksi sileästä lihaksesta ja verisuonista. Niihin liittyy usein aneurysmia, jotka voivat altistaa spontaaneille, munuaisstoimintaa heikentäville ja jopa hengenvaarallisille verenvuodoille (26). Verenvuotojen riskitekijöitä ovat kasvaimen suuri koko (yli 4 cm), nopea kasvutapa ja aneurysmien koko (yli 0,5 cm) (27).

Munuaiskystia esiintyy 30–45 %:lla potilaista (26). Kystien koko vaihtelee mikroskooppisen pienistä multipetteihin, laajoihin muutoksiin. Vaikea ja varhainen polykystisen munuaistaudin (PKD) muoto on tavallisesti aiheutunut vierekäisten kromosomissa 16p13-sijaitsevien TSC2- ja PKD1-geenien deleetiosta. Tuberoosiskleroosipotilaista 2–5 % sairastaa tätä tautimuotoa, ja heille munuaisten vajaatoiminta voi ilmaantua murrosiässä.

Harvinaisempia munuaismuutoksia ovat munuaiskarsinooma (aikuisista 3–5 %:lla) ja munuaiskivet.

Munuaisten vajaatoiminta etenee loppuvaiheeseen useimmiten siksi, että toimiva mu-

- 7 Chu-Shore CJ ym. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010;51:1236–41.
- 8 Curatolo P ym. Genotype/phenotype correlations in tuberous sclerosis complex. *Semin Pediatr Neurol* 2015;22:259–73.
- 9 Cusmai R ym. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav* 2011;22:735–9.

nuaiskudos vähenee muutosten kasvaessa, mutta myös verenvuotojen seurauksena. Tarpeettomat toimenpiteet tai lääkitykset edistävät vajaatoiminnan kehittymistä. Munuaisongelmat ovat aikuisten tuberoosiskleroosipotilaiden tavallisin kuolemansyy.

Munuaismuutosten ensisijainen kuvantamismenetelmä on magneettikuvaus. Koepalan ottamista tulee harkita, mikäli kuvantaan todettu muutos ei ole tyyppinen angiomyolipooma tai kysta. Pahanlaatuisuuteen viittaa kasvaimen

## Munuaistoiminta määritetään vähintään vuosittain.

- 10 Curatolo P ym. TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:582–6.
- 11 Józwiak, Mander M. Natural history and current treatment options for subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex. *Semin Pediatr Neurol* 2015;22:274–81.
- 12 Wheless JW ym. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007;9:353–412.
- 13 Pellock JM ym. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010;51:2175–89.
- 14 Zhang K ym. Predictors of seizure freedom after surgical management of tuberous sclerosis complex: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2013;105:377–83.
- 15 French JA ym. 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;388:2153–63.
- 16 Kossoff EH ym. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005;46:1684–6.
- 17 Moavero R ym. Epilepsy secondary to tuberous sclerosis: lessons learned and current challenges. *Childs Nerv Syst* 2010;26:1495–504.
- 18 Adriaensens ME ym. Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature. *Eur J Neurol* 2009;16:691–6.

nopea kasvutapa (yli 0,5 cm vuodessa), kalkkeutuminen tai nekroottisuus muutoksen keskellä (28). Munuaismuutoksia tulee seurata kuvantaan 1–3 vuoden välein ensisijaisesti magneettikuvauksin, mutta myös kaiku- tai TT-kuvausta voidaan käyttää. Munuaistoiminta määritetään diagnoosivaiheessa ja vähintään vuosittain verikokein ja tarvittaessa munuaiskeräsuodoksen eli GFR-määrityksellä (2).

Viimeaikaisten tutkimusten perusteella mTOR:n estäjä vaikuttaa turvalliselta ja tehokkaalta hoidolta, jolla voidaan ehkäistä angiomyolipoomien kasvua, pienentää jo muodostuneita muutoksia ja säilyttää munuaistoimintaa. Hoito voidaan suunnitella aloitettavaksi jo varhaisessa vaiheessa ja vaikeissa tapauksissa aloitetaan jo lapsuusiässä (29,30). Mikäli hoito lopetetaan, angiomyolipoomat kasvavat uudestaan, jotta aloitettua hoitoa jatketaan koko eliniän.

Elektiivinen radiologinen selektiivinen angiembolisaatio (SAE) on oireettoman angiomyolipooman ensisijainen toimenpidehoitomuoto, mutta hoitoja voidaan joutua uusimaan ja munuaisen toiminta voi toimenpiteiden seurauksena heiketä (31). Elektiivinen munuaisen osapoisto on mielekäs vain sellaisissa harvoissa tilanteissa, joissa angiomyolipooma on yksittäinen ja pinnallinen (32). Vuotaneen, kipuja tai toistuvaa verivirtsaisuutta aiheuttavan angiomyolipooman ensisijainen hoito on angiembolisaatio (33).

### Suu ja hampaat

Tuberoosiskleroosipotilaiden suuongelmien diagnosointi, ehkäisy ja hoito kannattaa keskitää. Yliopistosairaalan erikoishammaslääkäriin

on syytä arvioida tilanne mielellään jo diagnoosivaiheessa. Tutkimuksessa kiinnitetään huomiota sekä suun yleiseen terveydentilaan että sairauden tyyppisiin ilmentymiin suussa.

Yleisiä tuberoosiskleroosin aiheuttamia hampaiden ja suumuutoksia ovat kiilteen kehityshäiriöt (kiilteen kuoppaisuus) erityisesti pysyvissä hampaissa. Muita ilmentymiä ovat suun sisäiset fibroomat, tavallisimmin ikenen alueella (34,35). Osalla potilaista on myös suuria haasteita suun päivittäisessä omahoidossa, ja heillä vaarana ovat hampaiden reikiintyminen ja kiinnyksidossairaudet.

Erikoishammaslääkäri arvioi potilaskohtaisesti tarvittavan seurannan tiheyden (tutkimusväli 6–12 kk), radiologisten tutkimusten tarpeellisuuden (ortopantomografia) ja seurantapaikan. Lapsipotilaiden tutkimuksesta ja hoitosuunnitelmasta vastaa lasten hammashoidon erikoishammaslääkäri. Potilaille tehdään henkilökohtainen hoitosuunnitelma yleisten suusairauksien ehkäisyyn ja hoitoon, ja siihen voi liittyä hammaslääkärin käyntejä sekä perusterveydenhuollossa että erikoissairaanhoidossa ja suuhygienistin ehkäisevää hoitoa. Suun fibroomia voidaan poistaa kirurgisesti esimerkiksi laserilla (4,36). Tätä tulee harkita erityisesti, jos liikakasvu haittaa hampaiden normaalia suuhun puhkeamista tai suun omahoitoa. Suun alueen fibroomien, luisten epämuodostumien ja puhkeamishäiriöiden hoito järjestetään suusairauksien yksikössä erikoisalojen yhteistyönä.

### Sydänmuutokset

Tuberoosiskleroosipotilaista 50 %:lla on sydämen rabdomyomia, ja toisaalta 59–80 %:lla rabdomyomapotilaista todetaan tuberoosiskleroosi (37). Rabdomyomat ovat hamartoomiksi luokiteltuja sydämen kasvaimia, ja 90 %:lla potilaista niitä on useita. Ne suurenevät raskauden aikana ja pienenevät syntymän jälkeen. Oireet ratkaisee kasvainten sijainti ja koko. 16 %:lla potilaista on merkittäviä rytmihäiriöitä (38).

Multipplelit tai yksittäiset kookkaat rabdomyomat havaitaan yleensä raskaudenaikaisissa seulontakaikukuvauksissa, ja silloin sikiökardiologin konsultaatio on aiheellinen. Lapsuusiäksille potilaille tehdään EKG-rekisteröinti ja sydämen kaikukuvaus. Jos epäillään rabdomyomia, konsultoidaan lastenkardiologia. Lisätutkimuksina käytetään mm. EKG:n pitkäaikaisrekisteröintiä ja sydämen magneettiku-

- 19 Roth J ym. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol* 2013;49:439–44.
- 20 Tsai JD ym. Association between the growth rate of subependymal giant cell astrocytoma and age in patients with tuberous sclerosis complex. *Childs Nerv Syst* 2016;32:89–95.
- 21 Nabbut R ym. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:370–5.
- 22 Franz DN ym. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:125–32.
- 23 Habib SL ym. Is mtor inhibitor good enough for treatment all tumors in TSC patients? *J Cancer* 2016;7:1621–31.
- 24 Curatolo P ym. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015;14:733–45.
- 25 de Vries P ym. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol* 2015;52:25–35.
- 26 De Waele L ym. Tuberous sclerosis complex: the past and the future. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1771–80.
- 27 Yamakado K ym. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002;225:78–82.

vausta. Mikäli tuberoosiskleroosi todetaan aikuisiässä, johtumishäiriöiden ja arytmioiden diagnosoimiseksi tehdään EKG-tutkimus ja tarvittaessa sydämen kaikukuvaus.

Mikäli sikiöaikana todetaan arytmioita, pleura- tai perikardiumeffuusioita tai rabdomyoomat aiheuttavat verenkierron virtauksesta, ultraääniseuranta ja synnytys on syytä keskittää HYKS:aan, jossa on mahdollisuus välittömiin postnataalsiin sydänkirurgisiin toimenpiteisiin tai lääkehoidon harkintaan (mTOR:n estäjät).

Oireettomien potilaiden rabdomyoomia seurataan tiiviisti ensimmäisen elinvuoden ajan yksilöllisellä aikataululla lastenkardiologin tutkimuksin. Sen jälkeen seurantaväli on 1–3 vuotta. Lastenkardiologi arvioi seurantaraportin potilaan siirtyessä aikuispuolelle. Kaikille potilaille suositellaan EKG-seurantaa 5 vuoden välein.

### **Keuhkomuutokset**

Tyypillisin tuberoosiskleroosin keuhkoilmitymä on lymfangioleiomyomatoosi (LAM), jossa keuhkokudoksessa todetaan kystamuutoksia. Sitä esiintyy jopa 80 %:lla naispotilaista ja 10–12 %:lla miehistä.

Lymfangioleiomyomatoosin toteamiseksi suositellaan keuhkojen ohutleiketiätkone-tomografiaa (HRTT) kaikille, myös oireettomille, 18 vuotta täyttäneille naispuolisille ja oireisille miespuolisille tuberoosiskleroosipotilaille. Keuhkotoiminnan arvioimiseksi suositellaan

## *Keuhkojen lymfangioleiomyomatoosia esiintyy jopa 80 %:lla naispotilaista.*

tehtäväksi keuhkojen toimintakokeet ja 6 minuutin kävelytesti (6MWT). Seerumin vaskulaarisen endoteelikasvutekijän (VEGF-D) määrittäminen voi helpottaa jatkossa lymfangioleiomyomatoosin kehittymisen ja etenemisen arvioinnissa.

Jokaisella seurantakäynnillä tulee arvioida, esiintyykö hengenahdistus- tai hengästymisoireita, ja ohjeistaa tupakoimattomuuteen ja estrogeenin käytöstä pidättäytymiseen. HRTT uusitaan 5–10 vuoden välein oireettomille, joilla ei ole todettu lymfangioleiomyomatoosiin viittaavia löydöksiä, ja 2–3 vuoden välein niille, joilla on jo todettu lymfangioleiomyomatoosi. Keuhkojen toimintakokeet ja 6MWT uusitaan

vähintään vuosittain oireisille ja jos HRTT:ssä on jo todettu lymfangioleiomyomatoosi.

mTOR:n estäjillä voidaan pyrkiä vakauttamaan keuhkotoimintaa ja parantamaan toimintakykyä, kun lymfangioleiomyomatoosi on kohdallinen tai vaikea tai se etenee nopeasti. Myös keuhkonsiirto on mahdollinen hoitovaihtoehto.

### **Silmämuutokset**

Noin 50 %:lla tuberoosiskleroosipotilaista on verkkokalvon hamartoomia joko toisessa tai molemmissa silmissä (39,40). Yleensä hamartoomat ovat synnynnäisiä, täysin oireettomia, ja seurannassakin ne muuttuvat vain vähän. Ne eivät huononna näöntarkkuutta eivätkä vaadi aktiivista hoitoa.

Silmätutkimuksessa voidaan todeta myös silmäluomien angiofibroomia ja verkkokalvon pigmenttimuutoksia sekä hyvin harvoin mm. karsastusta, pseudokolobooma (silman linssissä ja värikalvolla) ja värikalvon sektoraaalista hypopigmentaatiota.

Silmätutkimus on aiheellinen diagnoosivaiheessa potilaan iästä riippumatta. Mikäli verkkokalvon hamartoomia todetaan, seuranta suositellaan järjestettäväksi 6–12 kuukauden välein 0–6 vuoden iässä ja noin joka toinen vuosi 7–16 vuoden iässä. Aikuisille riittävät harvemmat kontrollit.

Silmälääkäri arvioi seurannan tarpeen yksilöllisesti. Mikäli ensimmäisessä silmätutkimuksessa ei todeta löydöksiä, uusi tutkimus on aiheellinen, jos näkemisessä tai silmissä havaitaan muutoksia. Mikäli epilepsiaan on käytössä vigabatriinilääkitys, silmäseurannan tarve ja laajuus määräytyy vigabatriinin käytön ja potilaan iän mukaan.

### **Perinnöllisyysneuvonta**

Äidit, joiden sikiöillä on todettu rabdomyoomia, lähetetään lähimmän yliopistosairaalan sikiötutkimusyksikköön tai äitiyspoliklinikalle.

Tuberoosiskleroosia epäiltäessä tehdään TSC1- ja TSC2-geenitutkimus, jonka pyytää joko hoitava lääkäri tai yliopistosairaalan kliinisen genetiikan tai perinnöllisyyslääketieteen yksikkö. Valtaosalla tutkimus varmistaa diagnoosin, ja yli 70 % mutaatioista on uusia (41). Perinnöllisyyslääketieteen yksikössä selvitetään suvun tilanne ja arvioidaan uusiutumisen riski. Lapsipotilas perheineen lähetetään yksikköön uudelleen, jos perhesuunnittelu tulee

- 32 Boorjian SA ym. The role of partial nephrectomy for the management of sporadic renal angiomyolipoma. *Urology* 2007;70:1064–8.
- 33 Ramon J ym. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol* 2009;55:1155–61.
- 34 Sparling JD ym. Oral findings in 58 adults with tuberous sclerosis complex. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:786–90.
- 35 Ammari MM ym. Oral findings in a family with tuberous sclerosis complex. *Spec Care Dentist* 2015;35:261–5.
- 36 Eisen DB, Fazel N. Treatment of gingival fibromas using CO2 laser and electrosurgery in a patient with tuberous sclerosis. *Dermatol Online J* 2008;14:7.
- 37 Hinton RB ym. 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 Ass* 2014;3:e001493.
- 38 Miaoye CY ym. Cardiac tumors and associated arrhythmias in pediatric patients, with observations on surgical therapy for ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1903–9.
- 39 Hodgson N ym. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;22. doi:10.1111/ceo.12806.
- 40 Rowley SA ym. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:420–3.
- 41 Nellist M ym. Targeted Next Generations Sequencing reveals previously unidentified TSC1 and TSC2 mutations. *BMC Med Genet* 2015;16:10.
- 42 Krueger DA ym. Long-term treatment of epilepsy in tuberous sclerosis. *Neurology* 2016;87:2408–15.
- 43 Peterson DE ym. Oral mucous injury caused by mammalian target of rapamycin inhibitors: emerging perspective on pathobiology and impact on clinical practise. *Cancer Med* 2016;5:1897–907.
- 44 Sasongko TH ym. Rapamycin and rapalogs for tuberous sclerosis complex. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD011272.

ajankohtaiseksi tai jos geenitutkimus jää normaaliksi.

Lapsena tuberoosiskleroosin diagnoosin saaneet lähetetään perinnöllisyysneuvontaan, kun he ovat täysikäisiä. Lisäksi lähetetään pariskunnat, joissa sukhistorian perusteella on tuberoosiskleroosin riski ja joissa perhesuunnittelu on ajankohtainen.

### mTOR:n estäjät

mTOR:n estäjät sirolimuusi ja everolimuusi vähentävät täsmälääkkeenä tuberoosiskleroosin aiheuttavasta geenimutaatiosta johtuvaa mTOR-signaalikaskadin hyperaktiivisuutta. Niiden on osoitettu estävän jättisolukasvainten, munuaisten angiomyolipoomien ja keuhkojen lymfangioliomyomatoosimuutosten kasvua (22,30) ja vähentävän paikallisalkuisia kohtauksia tuberoosiskleroosista johtuvassa epilepsiassa (15,42). Tutkimuksia tehdään myös vaikutuksista joihinkin muihin ilmentymiin. Toistaiseksi everolimuusi on rajoitetusti peruskorvattava jättisolukasvaimiin, joita ei voida leikata, ja aikuisten angiomyolipoomien hoitoon (Liitetaulukko 2).

### Seurannan järjestäminen Suomessa

Tämä seurantasuositus noudattelee kansainvälistä suositusta. Kaikki näkökulmat sisältävän seurannan tulee jatkua läpi elämän. Myös potilaiden itsensä tulee tuntea seurantaohjelma. Harvinaissairausrekisterit varmistavat osaltaan tulevaisuudessa potilaiden seurannan toteutumisen.

Ehdotamme, että vaikean epilepsian hoitovaihtoehtojen arviot, sydämen rhabdomyoomien ja lapsipotilaiden munuaismuutosten seuranta, jättisolukasvainten hoito, mTOR:n estäjähoidon toteutus, hammas-, suu- ja silmämuutosten diagnosointi ja seurannan ohjelmointi sekä perinnöllisyysneuvonta keskitetään yliopistosairaaloihin tai alueellisen työnjaon mukaisesti keskussairaaloihin yliopistosairaaloiden konsultaatiotuella. Muuten seurannassa hyödynnetään kattavaa terveydenhuoltojärjestelmäämme.

Lapsuusiässä seurannasta vastaavat ensisijaisesti lastenneurologit. Aikuisiän kynnyksellä jokaiselle potilaalle tulee sopia seurannan vastuuyksikkö, joka konsultoi tarvittaessa muita erikoisalajoja. Seurannasta vastaava yksikkö valitaan potilaan keskeisten elinongelmien perusteella: se voi olla neurologian tai sisätautien poliklinika, kehitysvamma-poliklinikka tai erityisneuvola tai perusterveydenhuollon omalääkäri. ●

### SIDONNAISUUDET

Liisa Metsähonkala: Epilepsialiiton varapj, luentopalkkio (Novartis), matka-, majoitus- tai kokouskulut (Novartis), advisory board (Eisai), asiantuntijaryhmän jäsen (Fennomedical, UCB).  
 Reetta Kälväinen: Konsultointipalkkiot (Eisai, GW Pharmaceuticals, Orion, Sage, Sandoz, UCB), luentopalkkiot (Eisai, Orion, UCB), korvaus koulutusaineiston tuottamisesta (Sandoz), Epilepsialiiton asiantuntijatyöryhmä.  
 Harry Nisen: Kongressimatkakulut (Novartis).  
 Päivi Vieira: Luentopalkkiot (Orion, UCB), matka-, majoitus- tai kokouskulut (Genzyme, Novartis, Shire).  
 Heikki Alapullii, Maria Arvio, Anita Hiippala, Ulla Hodgson, Arto Immonen, Kristiina Kananen, Marjo Karvonen, Janne Kataja, Jussi Leppävirta, Tuire Lähdesmäki, Minna Pöyhönen, Ritva Vanninen, Kristiina Vasara: Ei sidonnaisuuksia.

**English summary** | [www.laakarilehti.fi](http://www.laakarilehti.fi) | in english

Recommended guidelines for the surveillance of patients with tuberous sclerosis in Finland

**LIISA METSÄHONKALA**

M.D., Ph.D., Specialist in Paediatric Neurology, Helsinki University Hospital (HUH), Dept. of Paediatric Neurology

**HEIKKI ALAPULLI**

D.D.S., Specialist in Clinical Dentistry, HUH, Dept. of Oral and Maxillofacial Diseases

**MARIA ARVIO**

Professor of Intellectual Disability Medicine, Joint Authority for Päijät-Häme Social and Health Care and Southwest Special Care Municipal Authority

**ANITA HIIPPALA**

M.D., Specialist in Paediatric Cardiology, HUH Children and Adolescents

**ULLA HODGSON**

M.D., Ph.D., Specialist in Pulmology, HUH Heart and Lung Centre

**ARTO IMMONEN**

M.D., Ph.D., Specialist in Neurosurgery, Kuopio University Hospital (KUH), Dept. of Neurosurgery

**KRISTIINA KANANEN**

M.D., Ph.D., Specialist in Internal Medicine, Head of Dept. of Internal Medicine, Central Hospital of Kainuu

**MARJO KARVONEN**

M.D., Specialist in Paediatric Neurology, KUH, Dept. of Paediatrics

**JANNE KATAJA**

M.D., Ph.D., Specialist in Paediatric Nephrology, Turku University Hospital (TYKS), Dept. of Paediatrics and Adolescent Medicine

**REETTA KÄLVIÄINEN**

Professor of Clinical Epileptology, Director of Kuopio Epilepsy Centre, University of Eastern Finland and KUH

**JUSSI LEPPÄVIRTA**

M.D., Specialist in Dermatology, Turku University and TYKS, Dept. of Dermatology

**TUIRE LÄHDESMÄKI**

M.D., Ph.D., Specialist in Paediatric Neurology, TYKS, Dept. of Paediatric Neurology

**HARRY NISEN**

M.D., Ph.D., Specialist in Urology, HUH Urology

**MINNA PÖYHÖNEN**

M.D., Ph.D., Specialist in Clinical Genetics, HUH Dept. of Clinical Genetics

**RITVA VANNINEN**

Professor of Radiology, KUH, Radiology

**KRISTIINA VASARA**

M.D., Specialist in Ophthalmology, HUH Dept. of Ophthalmology

**PÄIVI VIEIRA**

M.D., Ph.D., Specialist in Paediatric Neurology, Oulu University Hospital, Clinic for Children and Adolescents

# Recommended guidelines for the surveillance of patients with tuberous sclerosis in Finland

Tuberous sclerosis is a rare genetic multiorgan disorder with considerable individual variation. The patients need systematic follow-up by several specialists throughout their lives in order to prevent harmful and potentially fatal complications and to optimize the patients' early cognitive development and quality of life. In this paper, the authors present a proposal on the organization of diagnostics and follow-up of these patients in Finland. This proposal is based on the international recommendations but takes the local facilities and the special features of the Finnish health care system into account.

## Suositus tuberoosiskleroosipotilaiden eri elinryhmien tutkimuksista diagnoosivaiheessa ja seurannasta.

	Diagnoosivaihe	Seuranta
<b>AIVOT</b>		
Epilepsia	Imeväisikäisten vanhemmat ohjataan tunnistamaan epileptiset kohtaukset Uni-valve-EEG kaikilta alle 16-vuotiailta Video-EEG, jos kohtausepäilyjä	Uni-valve-EEG (vähintään 30 min heräämisvaiheen jälkeen) kuukausittain alle 6 kk:n ja 2 kk:n välein 6–12 kk:n ikäisiltä Uni-EEG, jos kohtausepäilyjä tai muutos käytöksessä tai kognitiossa Vaikean epilepsian hoitokonsultaatio yliopistosairaalla
Jättisolukasvain	Pään magneettikuvaus kaikille	Pään magneettikuvaus oireettomille potilaille 1–3 vuoden välein 25 ikävuoteen asti – kuvantamistiheys riippuu löydöksistä 25 ikävuoden jälkeen – kuvantamisseuranta jatkuu läpi elämän, jos aiemmin todettu jättisolukasvain – seuranta tiheämmin, jos kasvain on kookas tai lähellä foramen Monroita tai löydetty vastikään – seurantaa voidaan harventaa yli 3 vuoteen, jos saavutettu selvästi stabiili tilanne – kuvantaminen oireiden mukaan niille, joilla ei ole todettu jättisolukasvainta. – jättisolukasvaimen poissulkemiseksi vaihtoehtona TT-kuvaus, mikäli magneettikuvaus on hankala toteuttaa (esim. vaatii anestesian) Kirurgisen hoidon aiheet: – Oireita aiheuttava kasvain – Kookas kasvain (yli 2 cm), joka uhkaa aiheuttaa obstruktiivisen hydrokefaluksen – Seurannassa kasvava kasvain – Vaihtoehtona mTOR:n estäjä, kun – kasvaimen kokonaispoisto ei ole mahdollinen – yleisiä vasta-aiheita kirurgialle – samanaikaisesti muita mTOR:n estäjähoidon aiheita
Käytös ja kehitys	Kehitystaso ja käyttäytymispiirteet (TAND-kysely) Tarvittaessa moniammatillinen lastenneurologisen työryhmän tutkimus ja psykiatrisen konsultaatio Aikuispotilaan koulutus ja työhistorian läpikäyminen ja tarvittaessa kognitiiviset tai neuro-psykiatriset lisäselvittelyt	alle 16-vuotiaat: vuosittain TAND-oirekartoitus Moniammatillinen kehitysarvio: 0–3-vuotiaana 3–6-vuotiaana 6–9-vuotiaana 12–16-vuotiaana 18–25-vuotiaana jatkoissa tarpeen mukaan
<b>MUNUAISET</b>	Munuaisten kuvantaminen (ensisijaisesti magneettikuvaus) Verenpaineen mittaaminen Munuaistoiminnan arvioiminen (laboratoriokokeet: plasman kreatiniini, urea ja kystatiini C)	Munuaisten kuvantaminen säännöllisesti (1–3 vuoden välein koko eliniän) Verenpaineen ja munuaistoiminnan määrittäminen vähintään vuosittain (laboratoriokokeet: plasman kreatiniini, urea ja kystatiini C), tarvittaessa GFR:n määrittäminen Munuaisperäinen AML – oireeton, kasvava, halkaisijaltaan > 3 cm mTOR:n estäjä selektiivinen angioembolisaatio (SAE) tai munuaista säästävä resektio – akuutti verenvuoto SAE, jonka jälkeen kortikosteroidilääkitys 7 vrk nefrektomian välttäminen
<b>SYDÄN</b>	Lapset: sydämen kaikukuvaus ja EKG Aikuiset: EKG, tarvittaessa sydämen kaikukuvaus	Rabdomyomien resoluutumisen seuranta lasten kardiologin ohjelmoiman suunnitelman mukaan. Kaikilta potilailta EKG viiden vuoden välein
<b>SILMÄT</b>	Silmälääkärin tutkimus yliopistollisessa sairaalassa	Silmälääkärin arvion mukaan. Jos hamartoomia, seuranta 6–12 kk:n välein 6 vuoden ikään asti ja joka toinen vuosi 16 vuoden ikään asti, aikuisilla silmälääkärin harkinnan mukaan Vigabatriinihoidon yhteydessä säännöllinen silmälääkärin seuranta
<b>IHO</b>	Ihotautilääkärin suorittama kliininen tutkimus, jos diagnoosi on epävarma	Hoitavan lääkäriin suorittama kliininen tutkimus vuosittain Tarvittaessa ohjaus ihotautilääkärin tutkimukseen
<b>HAMPAAT JA IKENET</b>	Erikoishammaslääkärin tutkimus ja seuranta-suunnitelma yliopistosairaalassa	Suunnitelman mukainen seuranta ja hoito sisältäen suuhygienistin, erikoissairaanhoidon ja perusterveydenhuollon hammaslääkärin hoidon Tarvittaessa fibroomien kirurginen poisto
<b>KEUHKOT</b>	Spirometria ja diffuusiokapasiteetti-testit ja 6MWT ja HRTT yli 18-vuotiaille naisille ja oireisille Ohjeistetaan tupakoinnin vaaroista ja estrogeenin käytön riskeistä	Oirekartoitus kontrollikäynnillä (rasitushengenahdistus, hengästyminen) Kannustetaan tupakoimattomuuteen ja muistutetaan estrogeenin käyttöön liittyvistä riskeistä HRTT 5–10 vuoden välein oireettomille ja jos ei aiempaa LAM-löydöstä Keuhkofunktio tutkimus ja 6MWT vuosittain, ja HRTT 2–3 vuoden välein, jos LAM jo todettu Kohtalaisen vaikea tai nopeasti etenevä LAM edellyttää mTOR:n estäjähoidon harkintaa
<b>PERINNÖLLISYYS-NEUVONTA</b>	Kliinisen genetiikan tai perinnöllisyyslääketieteen yksikön konsultaatio, jota kautta tehdään TSC1- ja TSC2-geenitutkimukset	Tarvittaessa perinnöllisyyslääkärin uusi konsultaatio (lapsena diagnosoidun oma perinnöllisyysneuvonta, perhesuunnittelu ajankohtainen, diagnoosi jäänyt avoimeksi)



## LIITETAULUKKO 2.

### mTOR:n estäjähoidon toteutus.

- Lääkehoidon pituus on harkittava yksilöllisesti.
- Yhdellä perusteella aloitettu lääkehoito vaikuttaa myös muihin tuberoosiskleroosin kohde-eliimiin.
- Lääkehoidon oikean tason arviointia varten seurataan säännöllisesti veren pitoisuusmittauksia, ensimmäisen kerran kaksi viikkoa lääkityksen aloittamisesta sekä aina annosmuutosten ja muiden lääkemuutosten jälkeen, koska yhteisvaikutuksia esiintyy CYP3A4-metaboliareitin kautta. Tavoitetaso vaihtelee kohde-elimittäin.
- Tavallisin haittavaikutus on stomatiitti: sitä esiintyy yli 40 %:lla mTOR:n estäjien käyttäjistä (30,43,44). Ennen hoidon aloittamista suositellaan hammaslääkärin tutkimusta ja ohjeistusta stomatiitin ehkäisyyn ja hoitoon.
- Immunosuppressiivisen vaikutuksen vuoksi infektioriski on suurentunut. Vakavat infektiot ovat harvinaisia, mutta varotoimenpiteenä on kuitenkin harkittava hoidon keskeyttämistä vaikeiden infektioiden aikana ja isojen kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä.
- Täydellinen verenkuvaa suositellaan tutkittavaksi 3-6 kuukauden välein, ja lisäksi sivuvaikutusseurannassa on huomioitava ei-infektiivisen pneumoniitin, hyperglykemian ja dyslipidemian riski sekä maksa- ja munuaistoiminta.
- Lääkityksestä johtuvaa proteinuriaa voidaan hoitaa AT<sub>2</sub>-reseptorin salpaajilla eli sartaaneilla.