

# **Leidraad**

## **Voor de medische begeleiding van kinderen met**

### **TUBEREUZE SCLEROSE COMPLEX**

samengesteld door:

I. Frohn-Mulder, kindercardioloog, Erasmus MC/Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Dr. D.J.J. Halley, klinisch moleculair geneticus, Erasmus MC, Rotterdam

M. Hoff, tandarts, Universitair Medisch Centrum, Groningen

Dr. M.H. Lequin, kinderradioloog, Erasmus MC/Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

J. Mulder, psycholoog, TSC-expertiseteam, Stichting Ipse, Nootdorp

Prof. Dr. A.P. Oranje, (kinder)dermatoloog, Erasmus MC/Sophia kinderziekenhuis,  
Rotterdam

Dr. A.M.W. van den Ouweland, klinisch moleculair geneticus, Erasmus MC, Rotterdam

E.J. Siderius, kinderarts, Ziekenhuis Hilversum, Hilversum

H. Stroink, kinderneuroloog, St. Elisabeth en Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg

Dr. S. Verhoef, klinisch geneticus, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam

Dr. D. Wittebol-Post, oogarts, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

Dr. B.A. Zonnenberg, internist, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

met medewerking van:

Prof. Dr. J.A. Grotenhuis, neurochirurg, Universitair Medisch Centrum, Nijmegen

A. Hubbeling, psycholoog, werkgroep gedrag STSN

E. Hoving, neurochirurg, Universitair Medisch Centrum, Groningen

L. Kuijpers, arts verstandelijk gehandicapten, TSC-expertiseteam

Prof. Dr. O. van Nieuwenhuizen, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

G.J.C.M. Verberne, kinder- en jeugdpsycholoog, de Wendel, Venlo

En de Stichting Tubereuze Sclerosis Nederland

Augustus 2006

Onder redactie van E.J. Siderius, kinderarts, en H. Stroink, kinderneuroloog

## Inhoud:

- I* Inleiding
- II* Diagnostische criteria
- III* Klinische verschijnselen
  - A. Neurologische en gedragsmatige verschijnselen
    - Epilepsie en mentale retardatie
    - Epilepsie en vaccinaties
    - Gedragsstoornissen
    - Subependymaal reuscelastrocytoom (SEGA's)
  - B. Interne afwijkingen
    - Nieren
    - Lever
    - Longen
  - C. Huidafwijkingen
  - D. Verschijnselen in gebit en mondholte
  - E. Hartafwijkingen
  - F. Oogafwijkingen
  - G. Radiologie
- IV* Psychosociale aspecten
- V* Erfelijkheidsaspecten
- VI* Samenvatting adviezen
- VII* Literatuur

## **I Inleiding**

Tubereuze Sclerosis Complex (TSC) is een autosomaal dominant erfelijke aandoening met hamarteuze laesies in o.a. huid, hersenen, nieren, retina, hart en longen. Er is een verhoogd risico op het ontstaan van tumoren. De symptomen variëren tussen individuen, ook binnen één familie. Ze nemen vaak toe bij vorderende leeftijd. Uitzonderingen hierop zijn het cardiale rhabdomyoom, dat spontaan regressie kan tonen en de epilepsie, die spontaan kan verbeteren. Naast lichamelijke problemen kunnen er problemen optreden in de verstandelijke en emotionele ontwikkeling.

De frequentie is rond 1:6.000 - 10.000 (Ahlsen, 1994; O Callaghan, 1998).

De onbekendheid met de aandoening en de variabele en leeftijdsafhankelijke expressie bemoeilijken de diagnostiek. Een tijdige diagnose is van belang voor medische en psychologische begeleiding van de patiënt, het behandelen van complicaties en voorlichting over de erfelijke aspecten.

De twee genen voor tubereuze sclerosis complex (TSC1 en TSC2) zijn geïdentificeerd (respectievelijk in 1997 en 1993).

## **II Diagnostische criteria**

De oorspronkelijke definitie van TSC bestond uit de volgende trias: adenoma sebaceum, epilepsie en mentale retardatie (Vogt, 1908). Gomez (1999) onderkent dat de diagnose minder eenvoudig is. Slechts 29% van de mensen met TSC heeft deze trias. Roach (1998, 2004) deelt de klinische diagnostische criteria in primaire en secundaire kenmerken. Met behulp van deze klinische en radiologische kenmerken wordt de diagnose gesteld.

De diagnostische criteria staan in tabel 1.

### **Advies 1:**

*De diagnose tubereuze sclerosis wordt gesteld aan de hand van primaire en secundaire kenmerken (tabel 1).*

## **III Klinische verschijnselen**

### **A. Neurologische en gedragsmatige verschijnselen**

#### **Neurologische verschijnselen**

In het centrale zenuwstelsel zijn de afwijkingen bij TSC een gevolg van een gestoorde migratie, proliferatie en differentiatie van neuronen. De germinale matrix langs de zijventrikels produceert bij TSC twee populaties neuroepitheliale cellen. De normale neuroblasten differentiëren tot astroglia en neuronen. De neuronen migreren en vormen de normale cortex. Daarnaast zijn er abnormale primitieve cellen in de germinale matrix: neuroastrocyten zonder duidelijke neuronale of gliale differentiatie. Immunohistochemisch hebben deze cellen zowel neuronale als gliale kenmerken. Een deel van deze abnormale cellen, neuroastrocyten, blijft achter in de germinale matrix. Dit zijn de subependymale noduli, die verkalken en puilen uit in het lumen van de ventrikels ("candle guttering").

De subependymale noduli zelf veroorzaken geen symptomen, tenzij ze uitgroeien tot een subependymaal reuscelastrocytoma (SEGA). Sommige abnormale neuroastrocyten uit de germinale matrix migreren slechts gedeeltelijk en vormen heterotopie haarden grijze stof binnen de subcorticale witte stof. Meer gedifferentieerde neuroastrocyten bereiken wel de cortex en vormen haarden dysplastische cortex: de corticale tubers. De aandoening is genoemd naar deze tubers in de gyri. Tubers steken iets boven het oppervlak uit en zijn bleker en harder dan de naburige cortex. De myelinisatie onder een tuber is verminderd, waardoor zij op de MRI goed zichtbaar zijn. De corticale tubers kunnen als symptomatologie epilepsie, mentale retardatie en gedragsproblemen geven. Op de MRI ziet men nog al eens een wig vanaf een subependymale nodulus door de witte stof naar een corticale tuber (migratie spoor) met heterotopie haarden grijze stof in deze wig. Infratentorieel (cerebellum en hersenstam) komen structurele afwijkingen minder frequent voor.

### **Epilepsie en mentale retardatie**

Epilepsie is verreweg de meest frequente reden voor medische consultatie en komt voor bij 80% van de TSC patiënten. Bij 70% van deze patiënten begint de epilepsie in het eerste levensjaar. Het kind heeft dan vaak salaamkrampen (flexie- en/of extensiekrampen in reeksen). Salaamkrampen, mentale retardatie en het typische EEG-patroon (hypsaritmie) vormen samen het syndroom van West. Bij kinderen met TSC en salaamkrampen is de hypsaritmie op het EEG echter lang niet altijd duidelijk (Curatolo, 2001), wat de behandeling van de salaamkrampen niet verandert. Van alle kinderen met het syndroom van West heeft 10%-25% TSC. Behalve de salaamkrampen kunnen vrijwel alle andere aanvalsvormen voorkomen. Soms is een "koortsconvulsie" de eerste aanval. De vele aanvallen en de bijwerkingen van de medicatie kunnen de kwaliteit van leven zeer nadelig beïnvloeden. Op latere leeftijd kan de epilepsie spontaan verbeteren.

Er bestaat een relatie tussen het aantal tubers en de locatie daarvan, en de neurologische symptomen als epilepsie, gedrag en het IQ (O'Callaghan, 2004, Thiele, 2004).

De epilepsie zelf kan echter ook een negatief effect hebben op de cognitieve ontwikkeling en het ontstaan van gedragsproblemen als autisme en hyperactiviteit. Dit negatieve effect van epilepsie op het functioneren is het meest uitgesproken in de eerste twee levensjaren en neemt af naarmate de epilepsie op latere leeftijd ontstaat (Gomez, 1999). Een snelle en adequate behandeling van aanvallen op jonge leeftijd is daarom geïndiceerd, ook als er geen salaamkrampen zijn. Als de diagnose TSC al bekend is dan dienen ouders uitleg te krijgen hoe zij salaamkrampen en andere epileptische aanvallen kunnen herkennen, zodat een onnodige vertraging in de behandeling voorkomen wordt.

De MRI geeft een beeld van de pathologie van het CZS. De subependymale noduli zijn door de verkalkingen beter af te beelden met de CT-scan. Bij éénderde van de patiënten zijn ze zelfs niet zichtbaar op de MRI. De ernst van het ziektebeeld is niet gerelateerd aan het aantal subependymale noduli. De MRI beeldt corticale tubers veel beter af dan de CT. Het risico op epilepsie, mentale retardatie en gedragsstoornissen neemt toe naarmate er meer tubers zijn, maar hangt ook af van de locatie van deze tubers.

In 1990 en 1991 beschreven Chiron et al een gunstig effect van vigabatrin als add-on therapie bij het syndroom van West, bij TSC-patiënten. Bovendien trad verbetering op van het functioneren en het gedrag. Vervolgens werden goede resultaten gemeld met monotherapie vigabatrin (50-150 mg/kg/24 uur). De bijwerkingen zijn in het begin vaak slaperigheid, verder hypotonie, excitatie, gewichtstoename en insomnia. Vigabatrin is nu het middel van de eerste keus bij het syndroom van West als gevolg van TSC (Hancock, 1999; Curatolo, 2001;

Curatolo, 2006).

In 1998 (Geneesmiddelenbulletin) zijn patiënten beschreven die tijdens therapie met vigabatrin een ernstige symptomatische en irreversibele perifere gezichtsveldbeperking ontwikkelden. Bij screening door middel van perimetrie worden bij 30-40% defecten gevonden. Bij iedere patiënt zullen daarom de mogelijke voordelen van dit middel moeten worden afgewogen tegen het risico. Voor het syndroom van West bij kinderen met TSC is vigabatrin echter het eerste-keus-middel. Vóór en tijdens therapie is om de zes maanden controle van de gezichtsvelden noodzakelijk. Dit is echter pas mogelijk bij een cognitieve leeftijd van 9 jaar. Een alternatief is het electroretinogram (Thiele, 2004). Bij kinderen met het syndroom van West dient vanwege het mogelijk ontstaan van gezichtsvelddefecten de behandeling met vigabatrin niet langdurig te worden voortgezet gezien de zeer beperkte mogelijkheden de kinderen op mogelijke visusstoornissen te controleren. Vaak is het mogelijk de vigabatrin te vervangen door een ander anti-epilepticum na ½ tot 1 jaar behandeling.

Bij andere aanvalstypen komen dezelfde anti-epileptica in aanmerking als bij patiënten zonder TSC. Bij behandeling van de epilepsie wordt steeds een afweging gemaakt tussen zo goed mogelijk onderdrukken van de aanvallen en het optreden van bijwerkingen. In het algemeen heeft, indien mogelijk, monotherapie de voorkeur. Overmatig voorschrijven van anti-epileptica verhoogt de kans op bijwerkingen en kan de aanvalsfrequentie doen toenemen. Bij therapieresistente epilepsie dient chirurgische therapie te worden overwogen. Bij een klein deel van de kinderen biedt het ketogene dieet uitkomst. Nadeel hiervan is de moeilijke bereiding en de kindonvriendelijke samenstelling. Tot slot bestaat als niet medicamenteuze behandeling de mogelijkheid van nervus vagusstimulatie. Wanneer de patiënt onvoldoende reageert op medicamenteuze behandeling is tijdig overleg met of verwijzing naar een specialistisch centrum geïndiceerd.

### **Epilepsie en vaccinaties**

Vaccinatie tegen kinkhoest werd in de 90-er jaren ontraden, tegenwoordig stelt men dat er geen relatie is tussen de immunisatie en de ernst van de neurologische symptomen (Hunt, 1983; Cherry, 1990; Griffin, 1990; Gale, 1994; Jozwiak, 1998). Als het kind veel aanvallen heeft kan het verstandiger zijn de vaccinatie uit te stellen totdat een redelijke controle is bereikt.

### **Gedragsstoornissen**

Harrison en Bolton (1997) bespreken literatuur waaruit blijkt dat ongeveer 50% van de kinderen tevens ADHD heeft (Gilbert, 1996). Rond het 3<sup>e</sup> levensjaar kan het gedrag van kinderen leiden tot bezorgdheid van de ouders en verzorgers, meestal wegens taalachterstand, overactief en rusteloos gedrag, of begin van autistische symptomatologie. In de schooljaren kunnen de gedragsproblemen toenemen. ADHD is vaak het grootste probleem bij de kinderen met min of meer normale intelligentie. In de puberteit en adolescentie ontstaan vaak (invoelbare) levensproblemen. In deze fase wordt vaak ook het “anders” zijn maar al te duidelijk. In de volwassenheid worden angststoornissen en depressies reden voor specialistische bemoeienis. Mogelijk hebben mensen met normale intelligentie kans op specifieke cognitieve en gedragsproblemen.

Slaapstoornissen, ADHD, leerstoornissen, angst, agressiviteit en autisme zijn veel voorkomende gedragsproblemen. De slaapstoornissen bestaan uit 's nachts wakker zijn, vroeg ontwaken en slaperigheid overdag. Nachtelijke epileptische aanvallen kunnen ook een

oorzaak zijn van slaapproblemen. Kinderen met ADHD slapen vaak laat in en kunnen baat hebben bij melatonine 2 tot 5 mg 1 uur voor het slapen gaan (O' Callaghan, 1999). Verbetering van concentratie overdag, en vermindering van hyperactiviteit kan bereikt worden met methylfenidaat. De gedragsproblemen zullen meestal een multidisciplinaire aanpak vereisen, maar medicamenteuze ondersteuning kan hierbij gewenst zijn. Anti-epileptica kunnen ook gedragsstoornissen veroorzaken of bestaande gedragsstoornissen verergeren. Ook bij kinderen met TSC die niet geretardeerd zijn moet men bedacht zijn op problemen in de sociaal-emotionele ontwikkeling. Er kan ook bij een gemiddelde of bovengemiddelde intelligentie sprake zijn van autisme of aanverwante stoornissen, ADHD, of andere psychische problemen. Wat betreft de psychiatrische co-morbiditeit komen angststoornissen in 45%, en stemmingsstoornissen in 50% bij TSC voor (de Vries en Bolton, 2002, Prather et al, 2004). Opvallende gedragskenmerken (Royal College of Psychiatrists, 2001): afleidbaar, explosief, agressief, en ontremd gedrag, sociale en communicatieve tekortkomingen.

### **Subependymaal reuscelastrocytoma (SEGA's)**

De incidentie wordt beïnvloed door bias. Enerzijds is dit het gevolg van de specialisatie van de kliniek die rapporteert (bv. in de Mayo Clinic wordt een cumulatieve incidentie van 6% gevonden), maar anderzijds is de incidentie ook daadwerkelijk hoger dan vroeger werd aangenomen door de vereenvoudigde diagnostiek middels MRI onderzoek. SEGAs zijn benige tumoren, die ontstaan in de eerste of tweede decade uit een subependymale nodulus. De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 13 jaar (spreiding 1-31 jaar). Door de lokalisatie bij het foramen van Monro, of soms bij het aquaduct, kan een obstructieve hydrocefalus ontstaan. Symptomen zijn hoofdpijn, braken, gedragsverandering, ataxie en/of visusdaling, maar soms ook toename van de epileptische aanvallen. Herhalen van MRI scan is dan geïndiceerd. Ook lijkt het zinnig geretardeerde patiënten de eerste twee levensdecaden met ruime intervallen met een MRI scan van de hersenen te onderzoeken, omdat symptomen in deze groep moeilijker zijn te herkennen. Sommige auteurs adviseren deze herhaaldelijke screening bij alle patiënten gedurende de eerste twee levensdecaden. Indien mogelijk verdient een MRI de voorkeur boven een CT, soms zal echter om praktische redenen voor een CT worden gekozen. Therapie is het operatief verwijderen van de tumor. Bij aangetoonde groei bestaat er een operatie-indicatie voordat er symptomen van liquorobstructie ontstaan en liefst voordat er diepere ingroei in de witte stof plaatsvindt hetgeen de resectie bemoeilijkt. Moderne operatieve technieken maken resectie veiliger mogelijk. Het plaatsen van een drain is dan ook slechts in die uitzonderlijke gevallen aangewezen waarin resectie van de tumor niet mogelijk is en er obstructie van de liquorcirculatie blijft bestaan. De incidentie van een recidief is na totale chirurgische resectie laag.

Een samenvatting van de TSC-complicaties in het CZS en hun prognose wordt gegeven in tabel 2.

### **Advies 2:**

- *Indien de diagnose vroeg bekend is of in de familie voorkomt kan men ouders over de uitingsvormen van epilepsie inlichten, vooral over salaamkrampen. Vroege behandeling daarvan geeft een gunstiger prognose voor de mentale ontwikkeling en het gedrag. Behandel epilepsie op jonge leeftijd daarom agressief.*

- □ *Overweeg de mogelijkheid van chirurgische therapie en andere niet medicamenteuze behandelingen in geval van therapieresistente epilepsie. Overleg deze patiënten tijdig met een gespecialiseerd centrum.*
- □ *Maak in ieder geval éénmaal een CT- of MRI-scan van de hersenen. Maak daarna met ruime intervallen in de eerste twee levensdecaden een CT- of MRI-scan, of in ieder geval bij toename van insulten, toename van gedragsproblemen, slechter zien, hoofdpijn met braken en ataxie vanwege de mogelijkheid van een reuscelastrocytoom. Omdat bij mentaal geretardeerde en gedragsgestoorde kinderen symptomen moeilijk zijn te herkennen is in deze groep het met ruime intervallen maken van een CT- of MRI-scan sterk te overwegen. Indien mogelijk heeft een MRI de voorkeur boven een CT-scan.*
- □ *Volg de intellectuele en de sociaal-emotionele ontwikkeling van alle kinderen waarbij TSC geconstateerd is, ook als er geen sprake is van mentale retardatie. Doe bij kinderen waarbij verdenking is voor een achterstand in de ontwikkeling psychodiagnostisch onderzoek. Bij sociaal-emotionele problemen is nader onderzoek door psycholoog of kinderpsychiater geboden om vroegtijdig symptomen van eventueel autisme, ADHD of andere kinderpsychiatrische beelden te onderkennen.*

## **B. Interne afwijkingen**

### **Nieren**

In de nieren kunnen angiomyolipomen (AML), cysten en veel minder frequent niercelcarcinoom ontstaan.

Angiomyolipomen zijn (goedaardige) hamartomen bestaande uit bloedvaten, glad spierweefsel en vetweefsel. Zij komen geïsoleerd voor of als onderdeel van TSC. 40-80% van de mensen met TSC heeft angiomyolipomen; deze zijn dan multipel en meestal bilateraal. Pijn is veelal het eerste symptoom (van Baal, 1994). Meestal zijn de angiomyolipomen asymptomatisch, maar zij kunnen in grootte toenemen. Bloedingen in de angiomyolipomen kunnen letaal zijn of leiden tot verlies van de nierfunctie, (1-3% van alle dialyse patiënten heeft TSC soms in combinatie met congenitale niercysten).

Vroeg diagnostiek kan tot het behoud van de nierfunctie leiden in verband met de mogelijkheid van tijdige embolisatie. De beeldvorming is door echografie. Alleen bij niet echogeenieke patiënten kan een MRI van de nieren of CT-scan met en zonder contrast worden vervaardigd. Embolisatie, wat ervaring vereist, is geïndiceerd bij angiomyolipomen van 4 cm of groter (van Baal, 1994). Bij het vinden van kleinere angiomyolipomen dienen zij vervolgd te worden met een interval afhankelijk van de groeisnelheid.

Polycysteuze nierziekte komt voor bij 3-5% van de mensen met TSC. Waarschijnlijk is dit een uiting van een *continuous gene* syndroom, want het autosomaal dominante volwassen polycysteuze nierziekte gen (APKD-gen) is naast het TSC2- gen gelegen. APKD geeft verlies op den duur van normaal nierweefsel, met eveneens een risico op hypertensie en nierinsufficiëntie (Franz, 2004). Het niercelcarcinoom kan optreden in de eerste vier decaden (gemiddelde leeftijd 23 jaar) (Sampson, 1995). Bij TSC zou de prognose beter zijn dan bij het sporadische niercelcarcinoom. Radiodiagnostiek is nodig voor onderscheid tussen niercelcarcinomen en angiomyolipomen, en is meer complex bij bloedingen en necrose in een tumor.

### **Lever**

Leverhamartomen leiden meestal niet tot klachten en worden vaak bij toeval gevonden (meestal echografisch of post mortem), bij 23% van TSC-kinderen (n= 51) en vaker bij meisjes (Jozwiak, 1992). MRI of CT-scan met contrast laat onderscheid toe van andere tumoren.

### **Longen**

Lymphangioliomyomatosis zou slechts bij 2 % van de mensen met tubereuze sclerose onder het 20e jaar optreden (Bowen 1997). Lymphangioliomyomatosis (LAM) treedt bijna alleen bij jonge vrouwen met TSC op. Dyspneu, spontane pneumothorax, chylothorax en hoesten zijn de klinische verschijnselen. Milde verschijnselen kunnen gemakkelijk geduid worden als astma. De thoraxfoto kan normaal zijn of toont diffuse interstitiële infiltratie, longcysten of een pneumothorax. In TSC is LAM altijd geassocieerd met het voorkomen van angiomyolipomen in de nieren of elders. Bij volwassen vrouwen wordt het maken van een CT-thorax geadviseerd. Naast LAM hebben mensen met TSC een verhoogd risico op multifocale micronodulaire pneumocyten hyperplasie en *clear cell*-tumoren van de longen (Franz, 2004).

### **Advies 3:**

- *De (retro)peritoneale en andere complicaties van TSC zijn vast te stellen door middel van echografische controle of met MRI of CT-scan van nieren en lever bij niet echogeen patiënten. Controles daarna: eens per drie jaar afbeeldend onderzoek, of vaker afhankelijk van de bevindingen.*
- *Denk bij dyspnoe aan lymphangioliomyomatosis van de longen. Er kan sprake zijn van een pneumothorax.*

### **C. Huidafwijkingen**

Adenoma sebaceum (angiofibroma) in het gelaat komt voor bij 80 – 90 % van alle patiënten ouder dan 10 jaar. De afwijkingen bestaan uit rode tot huidkleurige bolhoedvormige, vaak telangiectatische papels. Het gebied tussen de neus en de bovenlip blijft gewoonlijk vrij. Meestal ontstaan de papels tussen het derde en vijfde levensjaar.

Fibromen kunnen ontstaan langs en onder de nagels: peri- en subunguale fibromen, ook wel ‘Koenense’-tumoren genoemd. Ook aan het mondslimvlies kunnen zogenaamde gingivale fibromen voorkomen. Het zijn vast aanvoelende huidkleurige uitgroeisels. Deze tumortjes ontstaan bij 20 – 50 % van de patiënten tijdens of na de puberteit.

“Peau de chagrin” (chagrijnplek = lederachtig aanvoelende huid) plekken worden in 20 – 80 % bij patiënten met TSC aangetroffen. Meestal bevindt deze afwijking zich op de rug, in het lumbosacrale gebied, en ontstaat vrijwel altijd na het tiende jaar. Het is een licht verheven geelbruine, rose of huidkleurige plaque gelijkend op ‘peau d’orange’.

Hypomelanotische maculae (witte vlekken) zijn de vroegst en meest frequent voorkomende huidafwijkingen bij TSC. Men treft ze in 80 - 90 % of meer aan bij de patiënten.

Ze zijn vaak al aanwezig bij de geboorte of ontstaan in de eerste levensweken of zelfs nog later (Oranje, 1996). Het aantal maculae kan variëren van 1 tot 100. De vorm is vaak duimprintachtig of bladvormig. Het meest klassiek is de vorm van het essenhoutblad. Ook

kunnen ze zich pretibiaal, vooral als 'confetti' presenteren. Op jonge leeftijd kunnen deze gehypopigmenteerde maculae de enige sleutel tot de diagnose aan de huid vormen. Bij de pasgeborene kunnen met behulp van Wood's lichtonderzoek de hypomelanotisch maculae (duidelijker) zichtbaar of soms voor het eerst ontdekt worden.

Andere huidafwijkingen, die men bij TSC kan aantreffen zijn huidkleurige of bruine verheven plaques op het voorhoofd en/of hoofdhaar. Deze afwijkingen noemt men fibreuse plaques. Ze ontstaan meestal later dan het adenoma sebaceum. Fibreuse plaques komen waarschijnlijk frequenter voor bij meer ernstig geretardeerde patiënten. Adenoma sebaceum kunnen behandeld worden met lasertherapie; verschillende typen lasers staan ter beschikking.

#### **Advies 4:**

- *Het eigen besef van het kind over ontsierende werking van adenoma sebaceum is mede van belang om te bepalen of behandeling met lasertherapie geschikt is. Kinderen met een normale verstandelijke ontwikkeling kunnen hierover meedenken. Maar ook bij kinderen met een lichte of matige verstandelijke handicap is dit van belang.*

#### **D. Verschijnselen in gebit en mondholte**

##### Putjes in het tandglazuur

Tandafwijkingen bij tubereuze sclerose bestaan uit speldenknopgrote glazuurhypoplasieën (de zogenaamde 'dental pits' /putjes in het tandglazuur).

Als gevolg van glazuurhypoplasieën zijn er putjes ontstaan in het oppervlak van de tanden en kiezen (Sampson, 1992, Lygidakis, 1987, Hoff et al 1972). De grotere putjes zijn met het blote oog te herkennen, de kleinere kunnen met behulp van een disclosing solution (plakverklikker) makkelijker gezien worden; het gebruik van een loep kan daarbij handig zijn. Op een tandfilm kan het putje in het glazuur röntgenologisch gezien worden als een pin point radiolucentie. Bij geëxtraheerde of gewisselde melkelementen kan licht/elektronen-microscopisch onderzoek behulpzaam zijn bij het vaststellen van 'putjes in het glazuur'. De bij TSC bestaande pits lopen vanaf de glazuur-dentine grens naar het glazuuroppervlak toe. Door (zwarte) verkleuring kunnen zij opvallen. Macroscopische putjes worden minder frequent gezien in het melkgebit (Sampson, 1992). In het permanente gebit is de incidentie 48-70%.

Putjes in het tandglazuur behoren tot de secundaire kenmerken van TSC: Esthetisch storende "pits" kunnen worden opgevuld met composiet vulmaterialen.

##### Orale Fibromen

In de mondholte kunnen asymptomatische fibromen voorkomen op het tandvlees, op het slijmvlies van de lippen, de wangen, het verhemelte en/of de tong. De kleur is roze tot rood. De grootte kan variëren van 0.5-1 cm in diameter. De incidentie is 46% (Lygidakis, 1989); ze komen alleen bij volwassenen voor. De gingiva fibromen bij TSC moeten niet verward worden met die tandvleeszwellingen die ontstaan bij het gebruik van de anti- epileptica.

#### **Advies 5:**

- *Putjes in het tandglazuur behoren tot de secundaire kenmerken van TSC. Als zij esthetisch storend zijn, kunnen ze met kunststof (composiet) worden opgevuld. Storende fibromen in de mondholte kunnen kaakchirurgisch worden gecorrigeerd.*

## **E. Hartafwijkingen**

Rhabdomyomen zijn de meest frequente congenitale tumoren van het hart op de kinderleeftijd. Ze verschijnen in de 22-28<sup>ste</sup> week intra-uterien. Mogelijk spelen zwangerschapshormonen hierbij een rol. De lokalisatie van de tumoren is intramuraal, vooral in beide ventrikels en het interventriculair septum. Het is bekend dat de rhabdomyomen na de geboorte weer kleiner worden en vaak helemaal verdwijnen (Feslova, 2004). De belangrijkste risico's van de intracardiale tumoren zijn obstructie van de bloedstroom door het hart of hartritmestoornissen. Dit kan dan aanleiding geven tot foetale hydrops (hartfalen) en soms intra-uteriene vruchtdood (Harding, 1990). Tenminste 50% van deze rhabdomyomen is geassocieerd met TSC. En omgekeerd hebben 40 -70% van de kinderen met tubereuze sclerose cardiale rhabdomyomen. De presentatie van rhabdomyomen is zeer wisselend, en varieert van symptomatische presentatie intra-uterien tot asymptomatische presentatie bij screening op de kinderleeftijd. Op het ECG kunnen tekenen van ventrikelhypertrofie worden gezien, die eveneens verdwijnen met regressie van de tumoren (Shione, 2003). De rhabdomyomen kunnen zowel intra-uterien als na de geboorte aanleiding geven tot hartritmestoornissen, zowel tachy- als bradyarrhythmieën. Meestal zijn dit supraventriculaire tachycardieën, ook pre-excitatie (Wolff Parkinson White) is in dit verband gedocumenteerd; waarschijnlijk speelt lokale compressie van de tumor op het geleidingssysteem hierbij een rol (Mas, 2000). Dysfunctie van myocard of obstructie van hartkamers komen zelden voor, tenzij er al intra-uterien grote tumoren zijn ontstaan. In dit geval is er sprake van een grote kans op mortaliteit. Postnatale chirurgische resectie kan worden overwogen, maar is niet zonder risico. De cardiale rhabdomyomen bestaan uit niet-gekapselde clusters van met glycogeen gevulde myocyten. Ze zijn niet maligne en vertonen spontane regressie, snel in de eerste zes jaren en daarna trager (DiMario, 1996, Franz, 2004).

## **Advies 6:**

- *Ieder persoon met een risico op TSC behoort tenminste éénmaal een kindercardiologisch consult inclusief ECG en echo-cardiografisch onderzoek te krijgen naar de mogelijke aanwezigheid van rhabdomyomen en/of ritmestoornissen. Op indicatie kan een 24-uurs Holter ECG worden verricht.*

## **F. Oogafwijkingen**

TSC kan gepaard gaan met een astrocytair hamartoom van de retina. Er zijn twee vormen: 1) de platte, semi-transparante, niet verkalkte multiple tumoren in de periferie van het netvlies en 2) de nodulaire, verkalkte tumoren in de achterpool. Deze verheven moerbeachtige fakomen zijn karakteristiek en liggen vaak in de papil, waar ze lijken op drusen van de papil. Het zijn witgrijs glinsterende massa's, bedekt met noduli, die cysteus kunnen worden. De netvliesfunctie blijft vaak onaangetaast. Of deze twee typen laesies verschillend zijn, of verschillende stadia van één proces, is nog onduidelijk. De fakomen van de retina en de papil ontstaan als echte hamartomen vroeg in het embryonale leven en hun foci zijn aanwezig bij geboorte. De laesies hebben een beperkte groei gedurende het leven.

De oogheekkundige fakomen kunnen in de eerste levensmaanden manifest worden, maar ook eerst in de vroege volwassenheid; van nauwelijks zichtbare doorschijnende laesies tot meer discrete parelachtige massa's. De meeste retina en papil fakomen groeien niet of erg langzaam gedurende jaren.

Sommige platte, semi-transparante laesies kunnen geleidelijk overgaan in verheven, nodulaire verkalkte tumoren gedurende een periode van vele jaren.

Irisafwijkingen, waaronder focale stromale depigmentatie and atypische colobomen, zijn beschreven, maar zijn zeldzaam (Kranias, 1977, Lucchese, 1981, Williams, 1985, Welge-Lussen, 1976). Voor het risico van gezichtsvelddefecten bij de behandeling met vigabatrin wordt verwezen naar het hoofdstuk epilepsie en gedrag.

## **Advies 7:**

- *Kinderen met klinische tekenen van TSC komen in aanmerking voor onderzoek door de oogarts. Meer dan 50% van de mensen met TSC heeft oogafwijkingen. In 13% van de gevallen zijn deze bilateraal.*
- *Oogheekkundige controle (tenminste eenmaal tijdens de puberteit) is geïndiceerd omdat er groei van de fakomen kan zijn.*
- *Behandeling met vigabatrin kan gezichtsvelddefecten veroorzaken.*

## **G. Radiologie**

De belangrijkste neuroradiologische criteria zijn: multiple subependymale noduli en multiple corticale tubers met daaronder subcorticaal verminderde myelinisatie van de witte stof zowel zichtbaar op computer tomografie (CT) als magnetic resonance imaging (MRI). Een ander neuroradiologisch kenmerk is de aanwezigheid van de intraventriculaire voorkomende tumor, het reuscelastrocytoma (SEGA).

### **Subependymale noduli (SEN)**

De subependymale noduli zijn op de CT eerst na het tweede jaar verkalkt en pas dan goed zichtbaar op CT. De subependymale noduli zijn meestal multipel en bilateraal. De grootte varieert van enkele mm tot ongeveer 1 cm; ze zijn in 90% verkalkt.

De noduli kleuren niet aan met intraveneus contrast; is er wèl een aankleuring, dan wijst dit op een differentiatie naar een SEGA. De voorkeurslokalisaties zijn de thalamo-striale sulcus, het ventrikeloppervlak van de nucleus caudatus en de laterale ventrikel wand. Minder frequent zijn ze in de voorhoorn, temporaal hoorn en de derde ventrikel.

Op MRI is er een variabele signaalintensiteit van de subependymale noduli; de zichtbaarheid wordt bepaald door verkalkingen, gliosis, leeftijd en demyelinisatie. De verkalkingen zijn op MRI meestal moeilijk te zien, ook als ze duidelijk zichtbaar zijn op de CT. De beste sequentie is een gradiënt echo, T1 dan wel T2 gewogen. SEN zijn op T1 gewogen beelden meestal iso-intens of gering hyperintens ten opzichte van de witte stof en herkenbaar als onregelmatig kleine uitpuilingen van de ventrikelwand. Bij T2 gewogen opnames zijn ze hyperintens. De SEN kunnen gering aankleuren na intraveneus toedienen van MR contrast. Bij de MRI wijst dus aankleuring niet direct op het ontstaan van een SEGA. Bij pasgeborenen is de signaalintensiteit van de SEN ook anders, namelijk hypo-intens op T1 gewogen opnames.

### **Corticale/subcorticale tuber.**

Het aantal corticale/subcorticale tubers varieert van géén tot tientallen. De voorkeurslokalisaties zijn parietaal en frontaal, in de cortex, soms uitlopend in de subcorticale witte stof. Zij liggen soms in de diepe witte stof. In het cerebellum zijn ze zeldzaam.

Het voorkomen van de tubers op de CT is variabel. Bij kinderen zijn de tubers hypodens, gelegen in een verbrede corticale gyrus. De hypodensiteit vermindert met de leeftijd, het percentage verkalkte corticale tubers stijgt met de leeftijd.

MRI toont de tubers in een verdikte gyrus die soms omringd lijkt door normale grijze stof. Het voorkomen van de tubers op MRI is verschillend naar gelang de leeftijd. Bij volwassen patiënten ziet men in het T1W-beeld en het IR-beeld de perifere component van de corticale tuber meestal iso-intens met de normale grijze stof, terwijl het centrum hypo-intens is in het T1W-beeld en hyperintens in het T2W-beeld. In een T1W-beeld wordt dit voorkomen van een hypo-intense zone omringd door een perifere iso-intense component, beschreven als de "gyral core", waarschijnlijk wordt de signaalintensiteit van het centrum verklaard door de toename van interstitieel watergehalte wegens verlies van weefsel in afwezigheid van myeline. Ook kan gliosis in de diepere corticale laag en subcorticale witte stof meer uitgesproken zijn dan in de oppervlakkige grijze stof.

Bij neonaten en jonge kinderen met niet gemyeliniseerde witte stof is de signaalintensiteit van de corticale tubers anders dan bij volwassenen. In het T1W-beeld zijn de laesies hyperintens in vergelijking met de pre-gemyeliniseerde witte stof. In het T2W-beeld zijn ze hypo-intens t.o.v. pre-gemyeliniseerde witte stof. Dit verschil met volwassenen is waarschijnlijk te wijten aan het groter watergehalte van de neonatale pre-gemyeliniseerde hersenen.

Corticale tubers kunnen aankleuren na toediening van MR-contrast, maar niet zo duidelijk als het subependymale reuscel astrocytoom. Verschillende patronen van aankleuring zijn mogelijk: nodulaire aankleuring dan wel bijna homogene aankleuring. Zeldzaam is een gyraal aankleuringspatroon.

### **Subependymale giant cell astrocytoom (SEGA)**

Het SEGA is een "intraventriculaire tumor", meestal bij het foramen van Monro, maar soms elders. Er is vaak een obstructieve hydrocephalus. De tumor kleurt altijd aan op CT en op MRI.

De d.d. met een subependymale nodulus is moeilijker op MRI, omdat een gewoon SEN ook kan aankleuren, maar meestal is een SEGA groter. De verkalkingen in de tumor zijn meestal heterogeen. De MRI-kenmerken van SEGA zijn heterogeen. Er is slechts één casus beschreven van een SEGA bij een neonaat. Bij volwassenen en oudere kinderen heeft de tumor meestal een andere signaalintensiteit bij alle pulse sequenties. In het T1W-beeld is hij overwegend iso- tot hypodens en in het T2W-beeld hyperintens. Sommige tumoren kunnen hypo-intense regio's hebben in het T2W-beeld ten gevolge van intratumorale bloedingen of intratumorale verkalkingen. Andere hebben slangachtige, lineaire of puntiforme zones van signal void ten gevolge van intratumorale bloedvaten. Het SEGA is namelijk een vaatrijke tumor, die traag groeit en ten gevolge van zijn lokalisatie geen perifocaal oedeem heeft. De tumor is niet invasief en ondergaat bijna nooit maligne degeneratie. Op MRI is er geen onderscheid tussen een gewoon SEN en SEGA door middel van aan- of afwezigheid van aankleuring.

De differentiaal diagnostische kenmerken op MRI tussen beide afwijkingen zijn de volgende: 1) SEGA kleurt meer consistent en sterker dan SEN, 2) SEGA is groter, 3) SEGA kan obstructief hydrocephalus veroorzaken, 4) SEGA heeft dikwijls gedilateerde intratumorale

bloedvaten en oude bloedingen in tegenstelling tot SEN, 5) toename omvang van een SEN in vergelijking met een eerdere scan.

### **Witte stof laesies**

Witte stof laesies zijn eerst vanaf een zekere grootte neuroradiologisch zichtbaar. De witte stof laesies zijn op CT gekenmerkt door hypodense zones binnen in de cerebrale witte stof en kleuren niet aan na toediening van contrast. Verkalkingen kunnen hierin voorkomen. Partieel verkalkte laesies hebben een gemengde dichtheidswaarde, waarbij een deel hypodens en een deel hyperdens is. Op MRI hebben de witte stof laesies dezelfde signaalintensiteit-kenmerken als de corticale tubers, dat wil zeggen dat ook deze laesies een andere signaalintensiteit hebben bij volwassenen met een gemyeliniseerde witte stof, dan bij neonaten en jonge kinderen met een niet-gemyeliniseerde witte stof. Bij volwassenen zijn de witte stof laesies in het T1W-beeld hyperintens ten opzichte van de omringende witte stof en hypo-intens in het T2W-beeld. De verklaring voor dezelfde signaalintensiteit van de witte stof laesies in de corticale tubers is dat ze een praktisch identieke histopathologische samenstelling hebben.

Evenals de corticale tubers komen de witte stof laesies meer frequent voor in de frontaal kwab. Ze verminderen in aantal naar gelang men gaat van frontaal naar parietaal, naar occipitaal, naar temporaal kwab.

## **IV Psychosociale aspecten**

Ouders van een kind met TSC gaan meestal een onzekere toekomst tegemoet. Dikwijls wordt een kind al behandeld voor een complicatie van TSC, zoals epilepsie al of niet met mentale retardatie, voordat de diagnose TSC gesteld is. Een zo vroeg mogelijk gestelde diagnose is van belang, daar ondersteuning en begeleiding in een zeer vroeg stadium wenselijk is. Als het kind een ontwikkelingsachterstand en/of een verstandelijke handicap heeft, kunnen ouders verwezen worden naar MEE ([www.mee.nl](http://www.mee.nl)). Die ondersteunt ook volwassen verstandelijk gehandicapten en hun ouders. MEE geeft ondersteuning aan mensen met een lichamelijke handicap of chronische ziekten.

Ook wanneer er geen mentale retardatie is, kunnen wel degelijk gedragsproblemen optreden samenhangende met stoornissen in het autistisch spectrum of ADHD. Er zijn ook kinderen bekend met andere psychiatrische beelden. Het is dan ook van belang de ontwikkeling van het kind te volgen zowel op intellectueel als op sociaal-emotioneel gebied. Bij voorkomende problemen kan een consult van een psycholoog bekend met autisme of een kinderpsychiater geïndiceerd zijn. Dit kan via de autismeteams en de ADHD-teams die aan een RIAGG of GGZ verbonden zijn.

Het opvoeden en begeleiden van een kind met TSC is geen eenvoudige opgave. Niet in de laatste plaats omdat de wijze waarop de aandoening verloopt zo verschillend kan zijn. De epilepsie, de diverse gedragsproblemen, zoals autistiform gedrag en hyperactiviteit, de slaapstoornissen enz. vormen een zware belasting voor ouders. Het kind met TSC heeft vaak een lage tolerantiedrempel, waardoor agressief of zelfverwondend gedrag kan ontstaan.

De MEE bemiddelt ook bij het verkrijgen van voorzieningen en plaatsing in instellingen. Ook wordt er hulp geboden bij het verwerken van het hebben van een kind met TSC. Ouders

kunnen ook zelf contact opnemen.

De afdeling Praktisch Pedagogische Gezinsbegeleiding (PPG) van de MEE heeft een taak bij opvoedingsondersteuning en hometraining aan gezinnen met een kind met een handicap.

Belangrijk onderdeel van de begeleiding is het zoeken naar ontwikkelingsmogelijkheden van het kind. Naarmate een kind ouder wordt is er begeleiding bij de keuze voor een gespecialiseerde school, dagvoorziening, een geschikte 24-uurs voorziening of uithuisplaatsing.

Sinds 2003 is in Nederland een TSC-expertiseteam actief. Het team richt zich met name op de psychosociale gevolgen van TSC. Taken zijn diagnostiek en advies over behandeling en begeleiding. Gezien de complexiteit van TSC is de reguliere hulpverlening lang niet altijd goed ingespeeld op de problematiek. Via de Centra voor Consultatie en Expertise (CCE) die in vijf regio's in Nederland werkzaam zijn kan men een verzoek tot ondersteuning door het TSC-expertiseteam doen.

Hebben ouders behoefte aan informatie of willen zij contact met andere ouders, dan is er de mogelijkheid om contact op te nemen met de Stichting Tubereuze Sclerose Nederland ([www.stsn.nl](http://www.stsn.nl)).

## Advies 8:

- *Als de diagnose TSC met ontwikkelingsachterstand of een verstandelijke handicap gesteld is, kan men de ouders verwijzen naar de MEE ([www.mee.nl](http://www.mee.nl)).*
- *Daarop moet men soms herhaald wijzen. De ervaring leert dat ouders achteraf vaak vinden dat ze eerder concrete opvoedingsondersteuning in het gezin hadden willen hebben.*
- *De afdeling PPG kan helpen bij diagnostiek en begeleiding.*
- *De MEE kan bemiddelen bij gespecialiseerde schoolkeuze, 24-uurs opvang en uithuisplaatsing.*
- *Bij complexe problematiek waar de reguliere hulpverlening tekort schiet, wijzen op de mogelijkheid zich aan te melden bij het TSC-expertiseteam via de Centra voor Consultatie en Expertise.*

## V Erfelijkheidsaspecten

TSC is een autosomaal dominant erfelijke aandoening. Als één van de ouders is aangedaan, is er een kans van 50% op herhaling bij het nageslacht. Een (inactiverende) verandering (mutatie) in één van twee genen, TSC1 en TSC2, veroorzaakt de aandoening. TSC1 en TSC2 zijn, respectievelijk in 1997 en 1993, geïdentificeerd. TSC1 ligt op de lange arm van chromosoom 9 (band 9q34) (Slegtenhorst van, 1997). TSC2 ligt op de korte arm van chromosoom 16 (band 16p13) (European Chromosome 16 Consortium, 1993). De genen coderen voor hamartine (TSC1) en tuberine (TSC2), die samen een eiwitcomplex vormen dat een rol speelt bij inhibitie van celgroei (tumorsuppressie).

In 60 - 70% van de gevallen is een TSC patiënt "het eerste geval" in de familie. Er is dan een fout ontstaan in één geslachtscel, of een groepje geslachtscellen van een van de ouders (kiemcelmozaïcisme). Ook kan de verandering ná de bevruchting ontstaan: de patiënt heeft dan naast normale cellen óók cellen met de TSC-verandering. Met behulp van

DNA-onderzoek is bij ongeveer 90% van de klinisch zekere TSC-patiënten de oorzakelijke mutatie te detecteren. Inzenden van bloed van de patiënt is van belang voor de patiënt zelf en zijn/haar familieleden. Indien de mutatie bij de indexpatiënt al bekend is, kan DNA uit bloed van de ouders onderzocht worden op dragerschap van die verandering.

Bij aanwezigheid van de mutatie in leukocyten van een ouder is dragerschap van TSC aangetoond. Bij afwezigheid van de mutatie in leukocyten-DNA moet men zich realiseren dat een kiemcelmozaïek niet uitgesloten is. Als de verandering in het TSC-gen in een familie al geïdentificeerd is, kunnen ook risicodragers, zoals broers en zusters, kinderen en kleinkinderen, desgewenst hun DNA laten onderzoeken op deze aanleg via een afdeling klinische genetica. Ook is dan prenataal onderzoek mogelijk. Het kennen van de mutatie geeft aanstaande ouders ook de optie om PGD (Pre-implantatie Genetische Diagnostiek) te overwegen. De verwijzing voor deze bijzondere diagnostiek gaat in principe via een klinisch geneticus. In Nederland wordt op het ogenblik de techniek alleen in Maastricht toegepast; de IVF procedure die hiervoor nodig is, kan ook in Utrecht.

Indien met DNA-diagnostiek geen mutatie gevonden wordt bij de indexpatiënt dan is klinisch lichamelijk onderzoek en neurologisch onderzoek noodzakelijk. In dat geval wordt, uitgaande van de diagnostische criteria, aangeraden bij beide ouders het volgende te onderzoeken:

- 1) dermatologisch onderzoek naar huidverschijnselen van TSC,
- 2) een neurologisch onderzoek en een MRI of CT-scan van de hersenen en CT (of echo) van de nieren,
- 3) cardiologisch onderzoek naar rhabdomyomen, inclusief echografie,
- 4) tandheelkundig onderzoek naar dental pits en gingivafibromen,
- 5) oogheelkundig onderzoek naar retina hamartomen.

Indien ouders geen verschijnselen tonen blijft er een gering herhalingsrisico van ongeveer 1 - 2% wegens de mogelijkheid van non-penetrantie en somatisch/geslacht-celmozaïcisme bij een van de ouders (Webb, 1991). Ook bij ouders zonder verschijnselen moet bij broertjes of zusjes van een TSC-patiënt gedacht worden aan de mogelijkheid van TSC vanwege de mogelijkheid van kiemcel of somatische mozaïcisme.

Indien er bij een patiënt sprake is van somatisch mozaïcisme is onderzoek van ouders/ broers en zussen niet nodig, wel bestaat er max. 50% risico voor de kinderen van de patiënt zelf. Bij het vinden van enkele tand "pits" of een solitaire niercyste is het moeilijk de waarde van de bevinding in te schatten, vanwege de geringe specificiteit.

## **Advies 9:**

- *DNA-onderzoek bij elke persoon met TSC is van nut om de klinische diagnose te bevestigen en verder familieonderzoek of prenataal onderzoek mogelijk te maken. Nodig is 20 cc EDTA bloed ( parse dop) van de persoon met TSC. Inzenden naar het laboratorium voor DNA-diagnostiek), Afdeling Klinisch Genetica), Erasmus MC, Dr. Molewaterplein 50, 3015 GE Rotterdam. Ook afgenomen weefsel van operaties en huidbiopten (eventueel post mortem) zijn geschikt voor DNA-isolatie, mits ongefixeerd. (Operatiemateriaal, óók indien gefixeerd, is in elk geval van belang voor huidig of toekomstig wetenschappelijk onderzoek, en kan ook bij het DNA-diagnostieklaboratorium worden aangeleverd).*
- *Geef uitleg over het ziektebeeld en de overerving en/of verwijs naar de Centra voor*

*Klinische Genetica voor erfelijkheidsvoorlichting, voor onderzoek ouders en mogelijkheden van onderzoek in een zwangerschap.*

- *Noem het bestaan van de patiëntenvereniging STSN (Stichting Tubereuze Sclerosis Nederland, [www.stsn.nl](http://www.stsn.nl), secretariaat: Couwenhoven 53-09, 3703 ES Zeist, [info@stsn.nl](mailto:info@stsn.nl) tel: 030-7070554).*

## **Samenvatting adviezen**

### **Advies 1**

- *De diagnose tubereuze sclerosis wordt gesteld aan de hand van primaire en secundaire kenmerken (tabel 1).*

### **Advies 2**

- *Indien de diagnose vroeg bekend is of in de familie voorkomt kan men ouders over de uitingsvormen van epilepsie inlichten, vooral over salaamkrampen. Vroege behandeling daarvan geeft een gunstiger prognose voor de mentale ontwikkeling en het gedrag. Behandel epilepsie op jonge leeftijd daarom agressief.*
- *Overweeg de mogelijkheid van chirurgische therapie en andere niet medicamenteuze behandelingen in geval van therapieresistente epilepsie. Overleg deze patiënten tijdig met een gespecialiseerd centrum.*
- *Maak in ieder geval éénmaal een CT- of MRI-scan van de hersenen . Maak daarna met ruime intervallen in de eerste twee decaden een CT- of MRI-scan, of in ieder geval bij toename van insulten, toename van gedragsproblemen, slechter zien, hoofdpijn met braken en ataxie vanwege de mogelijkheid van een reuscelastrocytoom. Omdat bij mentaal geretardeerde en gedragsgestoorde kinderen symptomen moeilijk zijn te herkennen is in deze groep het met ruime intervallen maken van een CT- of MRI-scan in ieder geval verstandig. MRI verdient indien mogelijk de voorkeur boven CT.*
- *Volg de intellectuele en de sociaal-emotionele ontwikkeling van alle kinderen waarbij TSC geconstateerd is, ook als er geen sprake is van mentale retardatie. Doe bij kinderen waarbij verdenking is voor een achterstand in de ontwikkeling psychodiagnostisch onderzoek. Bij sociaal-emotionele problemen is nader onderzoek door psycholoog of kinderpsychiater geboden om vroegtijdig symptomen van eventueel autisme, ADHD of andere kinderpsychiatrische beelden te onderkennen.*

### **Advies 3**

- *De (retro)peritoneale en andere complicaties van TSC zijn vast te stellen door middel van echografische controle of met MRI of CT-scan van nieren en lever bij niet echogeenieke patiënten. Controles daarna: eens per drie jaar afbeeldend onderzoek, of vaker afhankelijk van de bevindingen.*
- *Denk bij dyspnoe aan lymphangioleiomyomatosis van de longen. Er kan sprake zijn van een pneumothorax.*

### **Advies 4**

- *Het eigen besef van het kind over ontsierende werking van adenoma sebaceum is mede van belang om te bepalen of behandeling met lasertherapie geschikt is. Kinderen met een normale verstandelijke ontwikkeling kunnen hier over meedenken. Maar ook bij kinderen met een lichte of matige verstandelijke handicap is dit van belang.*

### **Advies 5**

- □ *Putjes in het tandglazuur behoren tot de secundaire kenmerken van TSC. Als zij esthetisch storend zijn, kunnen ze met kunststof (composiet) worden opgevuld. Storende fibromen in de mondholte kunnen kaakchirurgisch worden gecorrigeerd.*

### **Advies 6**

- □ *Ieder persoon met een risico op TSC behoort tenminste éénmaal een kindercardiologisch consult inclusief ECG en echo-cardiografisch onderzoek te krijgen naar de mogelijke aanwezigheid van rhabdomyomen en/of ritmestoornissen. Op indicatie kan een 24-uurs Holter ECG worden verricht.*

### **Advies 7**

- *Kinderen met klinische tekenen van TSC komen in aanmerking voor onderzoek door de oogarts. Meer dan 50% van de mensen met TSC heeft oogafwijkingen. In 13% van de gevallen zijn deze bilateraal.*
- *Oogheelkundige controle (tenminste eenmaal tijdens de puberteit) is geïndiceerd omdat er groei van de fakomen kan zijn.*
- *Behandeling met vigabatin kan gezichtsvelddefecten veroorzaken.*

### **Advies 8**

- *Als de diagnose TSC met ontwikkelingsachterstand of een verstandelijke handicap gesteld is, kan men de ouders verwijzen naar de MEE ([www.mee.nl](http://www.mee.nl)).*
- *Daarop moet men soms herhaald wijzen. De ervaring leert dat ouders achteraf vaak vinden dat ze eerder concrete opvoedingsondersteuning in het gezin hadden willen hebben.*
- *De afdeling PPG kan helpen bij diagnostiek en begeleiding.*
- *De MEE kan bemiddelen bij gespecialiseerde schoolkeuze, 24-uurs opvang en uithuisplaatsing.*
- *Bij complexe problematiek waar de reguliere hulpverlening tekort schiet wijzen op de mogelijkheid aan te melden bij het TSC-expertiseteam via de Centra voor Consultatie en Expertise.*

### **Advies 9:**

- *DNA-onderzoek bij elke persoon met TSC is van nut om de klinische diagnose te bevestigen en verder familieonderzoek of prenataal onderzoek mogelijk te maken. Nodig is 20 cc EDTA bloed ( paarse dop) van de persoon met TSC . Inzenden naar het laboratorium voor DNA diagnostiek), Afdeling Klinisch Genetica), Erasmus MC, Dr. Molewaterplein 50, 3015 GE Rotterdam. Ook afgenomen weefsel van operaties en huidbiopten (eventueel post mortem) zijn geschikt voor DNA-isolatie, mits ongefixeerd. (Operatiemateriaal, óók indien gefixeerd, is in elk geval van belang voor huidig of toekomstig wetenschappelijk onderzoek, en kan ook bij het DNA-diagnostieklaboratorium worden aangeleverd).*
- *Geef uitleg over het ziektebeeld en de overerving en/of verwijs naar de Centra voor Klinische Genetica voor erfelijkheidsvoorlichting, voor onderzoek ouders en mogelijkheden van onderzoek in een zwangerschap.*
- *Noem het bestaan van de patiëntenvereniging STSN (Stichting Tubereuze Sclerosis Nederland, [www.stsn.nl](http://www.stsn.nl), secretariaat: Couwenhoven 53-09 3703 ES Zeist, [info@stsn.nl](mailto:info@stsn.nl)*

tel: 030-7070554)

## **VII Literatuur**

### **Aanbevolen monografieën en overzichtsartikelen:**

Curatolo EP. Tuberous sclerosis complex: from basic science to clinical phenotypes.

London. Mac Keith Press, 2003.

Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH. Tuberous Sclerosis, 3rd edition. New York-Oxford: Oxford University Press, 1999.

Kandt RS. Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis type 1: the two most common neurocutaneous diseases. *Neurol Clin.* 2003;21:983-1004.

Themanummer *J Child Neurol*, vol 9, sept 2004.

### **Overige literatuur:**

Appleton RE, Fryer AE. Neurological manifestations of Tuberous Sclerosis Complex.

*CNS Drugs* 1995;3:174-185.

Ahlsen G, Gillberg C, Lindblom R, Gillberg C. Tuberous sclerosis in Westren Sweden.

*Arch neurol* 1994; 51: 76-81.

Asato MR, Hardan AY. Neuropsychiatric problems in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004;19:241-249.

Bebin EM, Kelly PJ, Gomez MR. Surgical treatment for epilepsy in cerebral Tuberous Sclerosis. *Epilepsia* 1993;34: 651-657.

Bowen J, Beasley SW. Rare pulmonary complications of tuberous sclerosis in children.

*Pediatr Pulmonol* 1997;23:114-116

Cherry JD. 'Pertusis vaccine encephalopathy': it is time to recognize it as the myth that it is. *JAMA* 1990;263 :1679- 1680

Chiron et al. Vigabatrin in infantile spasms. *Lancet* 1990;335: 363-364.

Chiron et al. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neur* 1991;6(Suppl):2S52-2S59.

Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex.

Brain Dev. 2001 Nov;23(7):649-53.

Curatolo P, Bombardieri R, Cerminara C. Current management for epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Neurol* 2006 ;19 :119-23

Curatolo P. Neurological manifestation of tuberous sclerosis complex. *Child's Nerv Syst* 1996;12:515-521.

DiMario FJ, Diana D, Leopold H, Chameides L. Evolution of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex. *Clin Pediatr* 1996; december:615-619

The European Chromosome 16 Consortium. Identification and characterisation of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;75:1-20

Fesslova, V. et al. Natural history and long-term outcome of cardiac rhabdomyomas detected prenatally. *Prenat Diagn* 2004; 24: 241-248

Franz DN. Non Neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex *J Child Neurol* 2004;19:690-698)

Gale JL, Thapa PB, Wassilak SGF, Bobo JK, Mendelman PM, Foy HM. Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *JAMA* 1994;271:37-41.

Geneesmiddelenbulletin, Gezichtsvelden geadviseerd bij vigabatrine (Sabril®).

Geneesmiddelenbulletin 1998;32:25-6.

Goldring S. Pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia* 1987;28 (Suppl 1):S82-S102.

Gomez Tuberous Sclerosis, 2nd edition. New York: Raven Press, 1988.

Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA, Fenichel GM, Schaffner W. Risk of seizures after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis-vaccine. *JAMA* 1990;263:1641-1645.

Harding CO, Pagon RA. Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma. *Am J Med Genet* 1990;37:443-446

Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol.* 1999 Feb;14(2):71-4

Hoff M, Grunsvan MF van, Jongbloed WL, 's-Gravenmade EJ. Enamel defects associated with tuberous sclerosis: a clinical and scanning-electron-microscope study.

*Oral Surg* 40: 261-9, 1975.

Hunt A. Tuberous sclerosis: a survey of 97 cases. I: seizures, pertussis immunization and

handicap. *Dev Med Child Neurol* 1983;25:346-349.

Hunt A, Dennis J. Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:190-198.

Jozwiak S, Pedich M, Rajszyk P, Michalowicz R. Incidence of hepatic hamartomas in tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1992;67:1363-1365

Jozwiak S, Goodman M, Lamm SH Poor mental development in patients with tuberous sclerosis complex: clinical risk factors. *Arch Neurol* 1998; 55:379-84

Kotagal P, Rothner AD. Epilepsy in the setting of neurocutaneous syndromes. *Epilepsia* 1993;34(Suppl.3):S71-S78.

Kranias G, Romano PE. Depigmented iris sector in tuberous sclerosis. *Am J Ophthalmol*. 1977;83:758-759

Lucchese NJ, Goldberg MF. Iris and fundus pigmentary changes in tuberous sclerosis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1981;8:45-46

Lygidakis NA, Lindenbaum RH. Pitted enamel hypoplasia in tuberous sclerosis patients and first- degree relatives. *Clin Genet* 1987; 32: 216-221

Lygidakis NA, Lindenbaum RH. Oral fibromatosis in tuberous sclerosis. *Oral Surg Med Oral Pathol* 1989;68:725-728.

Mas C, Penny DJ, Menahem S. Pre-excitation syndrome secondary to cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis. *J Pediatr Child Health* 2000; 36: 84-86

Nabbout R, Santos M, Rolland Y, Delalande O, Dulac O, Chiron C. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1999;66:370-375

O'Callaghan FJK, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Capture-recapture analysis to estimate the prevalence of tuberous sclerosis. *Lancet* 1998; 351: 1490

O'Callaghan FJK, Harris T, Joinson C, Bolton P, Noakes M, Presdee D, Renowden S, Shiell A, Martyn CN, Osborne JP The relation of infantile spasms, tubers, and intelligence and tuberous sclerosis complex. *Arch Dis Child* 2004;89:530-533

O'Callaghan FJK, Clarke AA, Hancock E, Hunt A, Osborne JP Use of melatonin to treat sleep disorders in tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 123-6

Oranje AP. Waard-van der Spek de FB. *Handboek Kinderdermatologie*. De Tijdstroom.

Utrecht, 1996.

Prather P, de Vries PJ. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19:666-674.

Riikonen R, Simell OT. Tuberous Sclerosis and infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:203-209.

Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference: Revised Clinical Diagnostic Criteria. *J Child Neurology* 1998; 13: 624 – 628.

Roach ES, Smith M, Huttenlocher MB, Alcorn D, Hawley L. Report of the diagnostic criteria committee of the national tuberous sclerosis association. *J Child Neurol* 1992;7:221-224

Roach E.S, Sparagana P. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19:643-649.

Sampson JR, Patel A, Mee AD Multifocal renal cell carcinoma in sibs from a chromosome 9 linked (TSC1) tuberous sclerosis family. *J Med Genet* 1995;32:848-850

Shepherd CW, Scheithauer BW, Gomez MR, Altermatt HJ, Katzmann JA. Subependymal giant cell Astrocytoma: a clinical, pathological, and Flow Cytometric study. *Neurosurgery* 1991;28:864-868.

Shepherd CW, Stephenson JPB. Seizures and intellectual disability associated with Tuberous Sclerosis in the west of Scotland. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:766-774.

Shepherd CW, Houser OW, Gomez MR. MR findings in Tuberous Sclerosis Complex and correlation with seizure development and mental impairment. *ANJR* 1995;16:149-155.

Short MP, Richardson ER, Haines JL, Kwiatkowski DJ. Clinical, Neuropathological and Genetic aspects of the Tuberous Sclerosis Complex. *Brain and Pathology* 1995;5: 173-179.

Slegtenhorst van M, Hoogt de R, Herrmans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, Lindhout D, Ouweland van den A, Halley D, Young J, Burley M, Jeremiah S, Woodward K, Nahmias J, Fox M, Ekong R, Osborne J, Wolfe J, Povey S, Snell RG, Cheadle JP, Jones AC, Tachataki M, Ravine D, Sampson JR, Reeve MP, Richardson P, Wilmer F, Munro C, Hawkins TL, Sepp T, Ali JBM, Ward S, Green AJ, Yates JRW, Kwatiakowska J, Haines J, Jozwiak S, Kwiatkowski DJ. Identification of the tuberous sclerosis gene TSCI in

chromosome 9q34. *Science*. 1997;277:805-808.

Sampson JR, Attwood D, Al Mughery AS, Reid JS. Pitted enamel hypoplasia in tuberous sclerosis. *Clin Genet* 1992;42:50-52

Shiono J, et al. Electrocardiographic changes in patients with cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis 2003; 13: 258-263

Thiele EA. Managing epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2004;19:680-686.

Van Baal JG, SmitsNJ, Keeman JN, Lindhout D, Verhoef S. The evolution of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *J Urol* 1994;152:35-38

Vogt H. Zur Diagnostik der Tuberosen Sklerose. *Z. Erforsch. Behandljugendl. Schwachsinn* 1908;2:1-12.

Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. On the incidence of fits and mental retardation in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1991;28:395-397.

Webb DW, Osborne JO. Non-penetrance in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1991; 28:417-419

Webb DW, Osborne JP. Tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1995;72:471-474.

Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:146-155.

Welge-Lussen L, Latta E. Tuberous sclerosis with megalocornea and coloboma of the iris. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1976;168:557-563.

Williams R, Taylor D. Tuberous sclerosis. *Surv Ophthalmol*. 1985;30:143-154.

Yamamoto NY, et al. Long-term prognosis of Tuberous Sclerosis with epilepsy in children. *Brain Dev* 1987;9:292-295.

## DIAGNOSTISCHE CRITERIA VOOR TUBEREUZE SCLEROSIS COMPLEX

(Roach, 1992, Revised, 1998)

### Tabel 1

Gereviseerde diagnostische criteria voor het tubereuze sclerose complex

#### Primaire kenmerken

1. Angiofibromen in het gelaat of voorhoofd plaque
2. Niet traumatische (peri-)unguale fibromen
3. Hypoplastische maculae (drie of meer)
4. Chagrijn plek
5. Multipele nodulaire retina hamartomen
6. Corticale tuber)<sup>1</sup>
7. Subependymale noduli
8. Subependymale reuscel atrocytoom
9. Cardiale rhabdomyomen, enkel of multipel
10. Lymphangiomatosis)<sup>2</sup>
11. Nier angiomyolipomen)<sup>2</sup>

#### Secundaire kenmerken

1. Multipele, verspreide emailputjes in gebit
2. Hamatomateuze rectum polypen)<sup>3</sup>
3. Botcysten)<sup>4</sup>
4. Radiaire migratie lijnen in de cerebrale witte stof
5. Gingiva fibromen
6. Hamartomen buiten de nier)<sup>3</sup>
7. Achromatische plek op de retina
8. 'Confetti' maculae op de huid
9. Multipele nier cysten)<sup>3</sup>

#### *Definitie Tubereuze Sclerose Complex*

Twee hoofdsymptomen of één hoofdsymptoom en twee secundaire symptomen

#### *Waarschijnlijk Tubereuze Sclerose Complex*

Eén hoofdsymptoom en één secundaire symptoom

#### *Mogelijk Tubereuze Sclerose Complex*

Eén hoofdsymptoom of twee of meer secundair syntomen

)<sup>1</sup> Als cerebrale corticale dysplasie en cerebrale witte stof migratie lijnen samen voorkomen,

moeten zij als één symptoom van tubereuze sclerose beschouwd worden en niet als twee afzonderlijke symptomen.

)<sup>2</sup> Als zowel lymphangiomas en nier angiomyolipomen aanwezig zijn, moeten er ook andere symptomen van tubereuze sclerose zijn om een zekere diagnose te stellen.

)<sup>3</sup> Histologische bevestiging wordt aanbevolen.

)<sup>4</sup> Radiologische bevestiging is voldoende.

## **Tabel 2**

### **Prevalentie neurologische symptomen**

epilepsie : 80%

mentale retardatie : 50%

autisme en PDD-NOS : 25-50%

ADD-H : ruim 50%

agressief gedrag  
en automutilatie : 25-30%

slaapstoornissen : 40-60% (voor groot deel secundair aan nachtelijke insulten)

reuscelastrocytoma : 6-7%