

26. Tubereuze Sclerose Complex (TSC)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *TSC1*- of *TSC2*-gen
- Op klinische gronden kan de diagnose TSC gesteld worden bij aanwezigheid van 2 major criteria of 1 major en 2 minor criteria; vermoedelijk TSC bij 1 major en 1 minor kenmerk

Major criteria

- ≥ 3 angiofibromen in het gelaat (80-90%) of voorhoofd plaque (20%)
- ≥ 2 niet-traumatische (peri-)unguale fibromen (20-50%)
- ≥ 3 hypomelanotische maculae (90%)
- Chagrijn plek/bindweefselnevus (20-80%)
- Multipеле nodulaire retina hamartomen ($>50\%$, bij 15% bilateraal)
- Corticale tubers (80%)
- Subependymale noduli (80%)
- Subependymale reuscel astrocytoom (5-10%)
- Cardiale rhabdomyomen (40-70%)
- Lymphangioliomyomatosis (LAM) longen (2-49% bij vrouwen)
- Renale angiomyolipomen (40-80%)

Minor criteria

- Tandglazuurputjes (50-70%)
- Radiaire migratie lijnen in cerebrale witte stof
- Gingiva fibromen (45%)
- Hamartomen buiten de nier (23%)
- Achromatische retina plek
- Multipеле niercysten (20%)

Kenmerken

Overervingpatroon:

- Autosomaal dominant, hoge penetrantie (tot 100%), de *novo* 75%, cave mozaïcisme

Prevalentie:

- 1 per 10.000 -30.000
- In Nederland: 1000-1500 patiënten

Kliniek:

- Er is een grote variabele expressie in ernst en ontstaan van de symptomen genoemd bij de major en minor criteria. Tevens kunnen andere symptomen/aandoeningen voorkomen: epilepsie (80-90%), ontwikkelingsstoornissen (60%), waaronder mentale retardatie (50%), autisme en aan autisme verwante stoornissen (25-50%), ADHD (50%), overige gedrags- en psychiatrische stoornissen, waaronder agressief gedrag (25-30%), slaapstoornissen, stemmingsstoornissen, niercelcarcinomen (2-5%), neuroendocriene tumoren, extra-renale angiomyolipomen en multifocale micronodulaire pneumocyten hyperplasia (40-58%). Tekenen van verhoogde intracranieële druk waaronder hoofdpijn en visusstoornissen (3%)

DNA-onderzoek:

- 2 genen: geen evidente geno-fenotype correlatie, behoudens in ernst (*TSC2* > *TSC1*)
- *TSC1* (hamartine, 25%)
- *TSC2* (tuberine, 75%)
- Contiguous gene deletion syndrome *TSC2-PKD1*

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Patiënten/families die voldoen aan de diagnose TSC of met een verdenking op TSC

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie in ruim 90% van de families die aan de diagnostische criteria voldoen

Periodiek onderzoek:

- Openbare Richtlijn onder downloads, zie link: www.stsn.nl

Behandeling (in gespecialiseerd centrum/UMC):

- Wijzen op de mogelijkheid van aanmelding bij het TSC Expertise centrum in Sophia- of Wilhelmina Kinderziekenhuis, of het UMCU of Erasmus MC voor volwassenen
- Overweeg bij renale angiomyolipomen embolisatie of medicamenteuze therapie met mTORC1 remmers (alleen geregistreerd voor volwassenen)
- Overweeg bij groeiende asymptomatische reuscelastrocytomen chirurgische verwijdering of medicamenteuze therapie met mTORC1 remmers
- Informeer de ouders over de uitingvormen van epilepsie en overweeg bij medicamenteus onbehandelbare epilepsie de mogelijkheid van epilepsiechirurgie. Onderzoek naar het effect van mTORC1 remmers wordt verricht
- Volg de intellectuele en de sociaal-emotionele ontwikkeling van alle TSC-kinderen (d.m.v. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders TAND vragenlijst)
- Informeer de ouders over ontwikkelingsgerelateerde problematiek. Indien epileptische aanvallen het leren beïnvloedt kan LWOE (Landelijk Werkverband Onderwijs en Epilepsie) worden ingeschakeld. Bij ontwikkelingsachterstand, leer- en gedragsproblemen kan men de ouders verwijzen naar “maximal-effort exercise” (www.mee.nl)
- Behandeling van huidafwijkingen met zalf met mTORC1-remmers of lasertherapie
- Storende fibromen in de mondholte kunnen kaakchirurgisch worden gecorrigeerd
- Bij vrouwen met TSC dienen oestrogenen (OAC) en roken te worden vermeden i.v.m. verhoogd risico op LAM. Oophorectomie, progestiva en rapamycine kunnen als behandeling van LAM worden overwogen

Website

- www.stsn.nl

Literatuur

1. Curatolo EP. Tuberous sclerosis complex: from basic science to clinical phenotypes. London Mac Keith Press 2003
2. Gómez MR, Sampson JR, Whittemore VH. Tuberous sclerosis, 3rd edition. New York-Oxford: Oxford University Press 1999
3. Krueger DA. Management of CNS-related disease manifestations in patients with tuberous sclerosis complex. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15: 618-33
4. Northrup H, Krueger DA. 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
5. Geneesmiddelenbulletin, Gezichtsvelden geadviseerd bij vigabatrine. *Geneesmiddelenbulletin* 1998; 32: 25-6
6. 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; 49: 255-65
7. Openbare Concept Richtlijn Tubereuze Sclerose Complex. *Tijdschrift Neurologie en Neurochirurgie* 2015; 116: 1: 3-36