Tubereuze Sclerose Complex

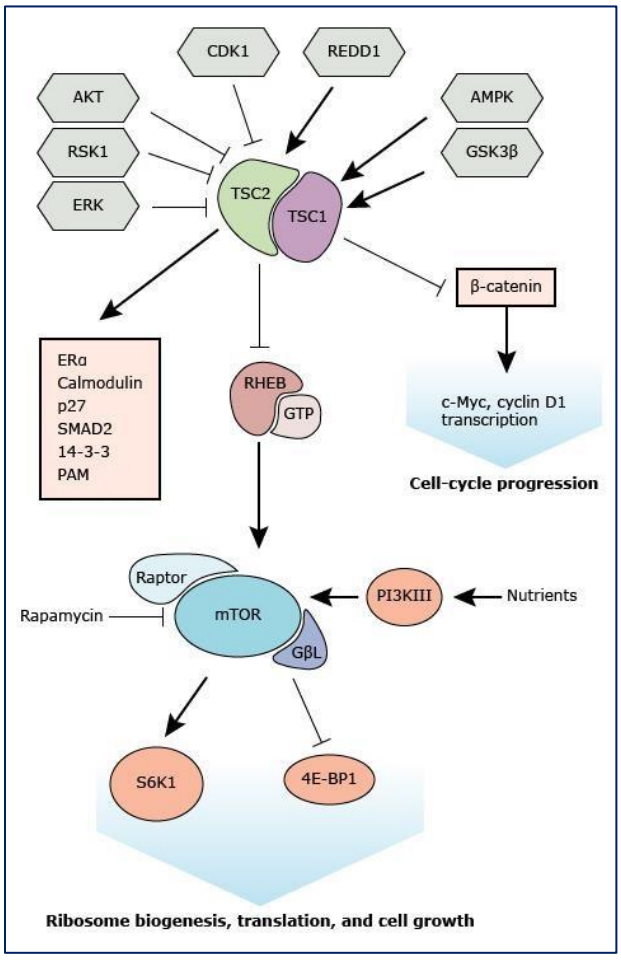
Samenvatting n.a.v. lunchreferaat 07-09-2020
AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Introductie [1, 2]

Tubereuze Sclerose Complex (TSC) is een zeldzame ziekte die al ruim 100 jaar bekend is.
De Duitse patholoog Von Recklinghausen beschreef in een obductieverslag in 1862 een patiënt met cardiale myomen en cerebrale sclerose. In 1880 beschreef de Franse neuroloog Bourneville de neurologische symptomen en macroscopie van de hersenen en noemde de ziekte Tubereuze Sclerose vanwege het knobbelige aspect van de hersenen. Faciale angiofibromen werden door de Britse dermatoloog Pringle in 1890 beschreven als een aangeboren huidaandoening maar deze werden nog niet in verband gebracht met bovenstaande bevindingen.
Vervolgens werd er in 1908 door de Duitse neuroloog Vogt een verband gelegd tussen bovenstaande aandoeningen. Hij beschreef een patiënt met de trias epilepsie, mentale retardatie en faciale angiofibromen. Let op: later bleek dat deze 'klassieke trias' bij minder dan een derde van alle patiënten met TSC voorkomt.

Etiologie en prevalentie [3-5]

Tubereuze sclerose complex is een autosomaal dominante aandoening waarbij de incidentie bij de geboorte wordt geschat op 1:5000-10.000 en er jaarlijks 20-30 kinderen met TSC worden geboren. In Nederland komt het voor bij circa 1500-2500 mensen, is er een gelijke verdeling tussen mannen en vrouwen en zijn er geen duidelijke etnische verschillen aangetoond.
TSC kan ontstaan door een mutatie in het TSC1 of het TSC2 gen. Het TSC1 gen ligt op de lange arm van chromosoom 9 (9q34) en codeert voor het eiwit hamartine. Het TSC2 gen ligt op de korte arm van chromosoom 16 (16p13) en codeert voor het eiwit tuberine.
Indien er geen mutaties zijn dan vormen hamartine en tuberine een eiwitcomplex waardoor het eiwit Rheb wordt geïnactiveerd en vervolgens het mTOR-eiwit (mammalian target of rapamycine) geïnhibeerd wordt (zie figuur 1). Op deze manier kunnen celgroei en celmetabolisme geremd worden.
Bij mutaties in het TSC1 of TSC2 gen is één allel al aangedaan. Tijdens normale celdeling treden er altijd mutaties op. Dit is meestal geen probleem, omdat je dan nog een gezond allel over hebt. Maar bij TSC1 of TSC2 is dit dus niet het geval voor het tumorsuppressorgen. Er is een verhoogde kans op 2 aangedane allelen: een door de genetische afwijking en een door de fysiologisch optredende mutaties. Bij een dubbele mutatie kan het hamartine-tuberine complex de remmende werking op het mTOR complex niet goed uitoefenen waardoor mTOR overactief wordt. Door het verlies van remming op celgroei en metabolisme kunnen er hamartomen ontwikkelen in verschillende organen.



Figuur 1: hamartine-tuberine regulatie en het mTOR complex

Bij ongeveer 66% van de TSC-patiënten is er sprake van TSC2-mutatie, bij 24% TSC1-mutatie en bij 10% wordt er geen mutatie gevonden. Dit laatste kan verschillende oorzaken hebben, zoals mozaïcisme of -wat veel

minder waarschijnlijk is- een nog niet onderkende afwijking in andere eiwitten die in zeldzame gevallen ook TSC kan veroorzaken. Bij 60-70% van de gevallen is de TSC mutatie de novo ontstaan in de familie.

Genotype-fenotype correlatie [6]

TSC2-mutaties geven over het algemeen een ernstiger ziektebeeld. Er worden meer tubers, reuscelastrocytomen en cardiale rhabdomyomen gevonden, de epilepsie is ernstiger en vaker is er sprake van een lager IQ, ADHD en autisme. Daarnaast ligt naast het TSC2-gen het APKD-gen, dat verantwoordelijk is voor polycysteuze nierziekte. Grote TSC2-deleties kunnen ook het APKD-gen beschadigen, waardoor er door een combinatie van angiolipomen en cysten ernstige renale afwijkingen kunnen ontstaan.

Diagnostische criteria [7]

In 2012 zijn de diagnostische criteria herzien tijdens de International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. De diagnose TSC kan gesteld worden op basis van genetisch onderzoek en/of op basis van de klinische bevindingen zoals beschreven in onderstaande tabel.

Tabel 1. Gereviseerde diagnostische criteria voor tubereuze sclerose complex 2013

A. Genetische diagnostische criteria

De identificatie van een pathogene mutatie in TSC1 of TSC2 in DNA verkregen uit normaal weefsel/bloed is voldoende om de definitieve diagnose te stellen. Bij 10-25% van de TSC-patiënten die aan de klinische criteria voldoen, kan geen mutatie aangetoond worden; dit sluit de diagnose niet uit.

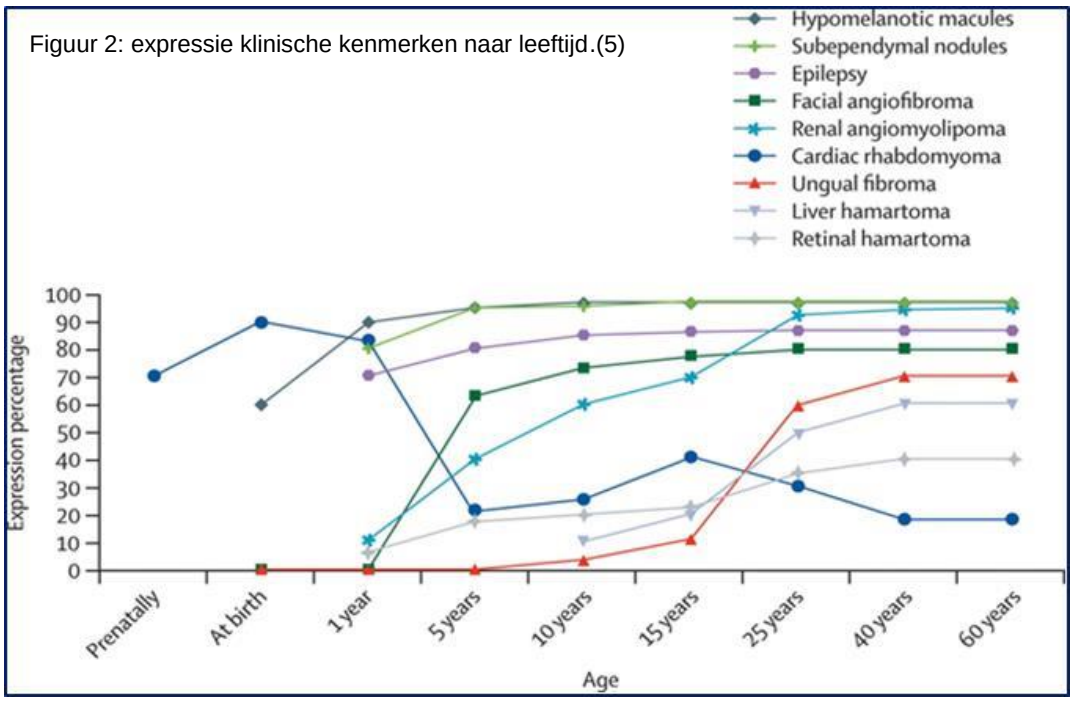
B. Klinische diagnostische criteria

Major criteria	Minor criteria
1. Hypomelanotische maculae (≥3, ≥5 mm diameter 2. Angiofibromen(≥3) of fibreuze voorhoofdsplaque 3. Unguale fibromen (≥2) 4. Chagrijnplek 5. Multiple retinale hamartomen 6. Corticale dysplasie* 7. Subependymale noduli (SEN) 8. Subependymale giant cell astrocytomen (SEGA) 9. Cardiale rhabdomyomen 10. Lymfangioleiomyomatose (LAM)[y] 11. Angiomyolipomen (AML) (≥2)[y]	1. 'Confetti' huidlaesies 2. Dental pits (>3) 3. Intra-orale fibromen 4. Retinale achromatische spots 5. Meerdere renale cysten 6. Niet-renale hamartomen

De 'definitieve diagnose' wordt gesteld op basis van 2 major criteria of één of meer major criterium in combinatie met ≥2 minor criteria.
De 'vermoedelijke' wordt gesteld op basis van 1 major criterium of ≥2 minor criteria
*=zowel tubers als wittestofmigratielijnen, [y]= met alleen de combinatie van de 2 major criteria LAM en AML zonder andere kenmerken kan de definitieve diagnose niet gesteld worden.

De symptomen variëren per patiënt, zelfs binnen één familie. Er is geen harde genotype-fenotype correlatie. Ook de presentatie per leeftijdsgroep varieert (figuur 2). Prenataal kunnen er reeds middels echo rhabdomyomen worden vastgesteld. Postnataal zijn het meestal infantiele spasmen of insulten waardoor TSC aan het licht komt.

Figuur 2: expressie klinische kenmerken naar leeftijd.(5)



Differentiaal Diagnose [8, 9]

De bij TSC voorkomende niercysten, renale angiomyolipomen, pulmonale lymfangioleiomyomatosis, cardiale rhabdomyomen en huidafwijkingen kunnen ook geïsoleerd voorkomen, zonder dat er sprake is van TSC. De gehypopigmenteerde maculae komen ook voor bij vitiligo en het Vogt-Koyanagi-Harada syndroom. Angiofibromen in het gezicht worden soms verward voor acne of trichoepitheliomen. De chagrijnplek kan erg lijken op huidafwijkingen binnen het spectrum van een bindweefsel nevus en nagelfibroom op een epitheliale inclusie cyste, verruca vulgaris of infantiele digitale fibromatosis. Bilaterale periventriculaire nodulaire heterotopieën kunnen ook familiair voorkomen en kunnen X-gebonden zijn.

Klinische kenmerken

Huid [5, 10-13]

81-95% van de patiënten met TSC hebben één of meerdere karakteristieke huidlaesies.
De meest voorkomende huidlaesies zijn:

- Hypomelanotische maculae: dit zijn witte of lichter gekleurde maculae die overal op het lichaam voor kunnen komen. Ze zijn vaak bladvormig en worden daarom ook wel ‘ash leaf maculae’ genoemd en zijn vaak al bij de geboorte aanwezig en daarmee de vroegst voorkomende huidafwijking bij TSC. Maar liefst 80-90% van de patiënten heeft deze huidafwijking.
- Angiofibromen; dit zijn rode tot huidkleurige papeltjes in het vlindervormige gebied op de wangen en neus. Angiofibromen ontstaan door een toename van vaten en bindweefsel. 80-90% van alle patiënten >10 jaar heeft angiofibromen en ze ontstaan meestal al tussen het derde en vijfde levensjaar.
- Peri- en subunguale fibromen (Koenense tumoren); dit zijn kleine fibreuze tumoren die langs en onder de nagels ontstaan en pas op latere leeftijd zichtbaar worden.
- Chagrijnplek; dit is een geelbruine, roze of huidkleurige plaque die zich meestal op de rug bevindt en bij 20-80% van de patiënten met TSC voorkomt. Deze huidafwijking ontstaat meestal na het tiende levensjaar.
- Café-au-lait vlekken; lichtbruin gekleurde maculae welke over het hele lichaam voor kunnen komen.
- Fibreuze voorhoofdplaques; dit zijn verheven huidkleurige of lichtrode plaques welke voornamelijk op het voorhoofd gelokaliseerd zijn en later voorkomen dan angiofibromen.



Figuur 2: Huidafwijkingen bij TSC per rij van link naar rechts: hypomelanotische maculae 2x, angiofibromen, Koenense tumoren, chagrijnplek, fibreuze voorhoofdsplaque

Hart [5]

Rhabdomyomen zijn de meest frequente, congenitale tumoren van het hart. Ze ontwikkelen zich intra-uterien, op een intramurale lokalisatie. Dit is meestal in beide ventrikels en het interventriculaire septum. Rhabdomyomen worden na de geboorte weer kleiner en verdwijnen vaak helemaal. Bij 40-70% van de patiënten met TSC komt dit voor. Rhabdomyomen kunnen zowel intra-uterien als na de geboorte aanleiding geven tot hartritmestoornissen zoals supraventriculaire tachycardieën en Wolff Parkinson White. Dit is waarschijnlijk door lokale compressie van de tumor op het geleidingssysteem. Ook kan het soms leiden tot decompensatie door obstructie van de flow.

CZS/Hersenen

SEN/SEGA [5]

Subependymale noduli (SEN) zijn onvoldoende gedifferentieerde neuroastrocyten die achterblijven in de germinale matrix. Deze verkalken en puilen uit in het lumen van de ventrikels (‘candle guttering’). In principe veroorzaken ze geen klachten, tenzij ze uitgroeien tot subependymaal reuscelastrocytoom (SEGA).



Tubers [5]

Sommige onvoldoende gedifferentieerde neuroastrocyten migreren wel naar de cortex, maar vormen vervolgens dysplastische haarden genaamd corticale tubers. Deze tubers zijn meestal de oorzaak van de (multi)focale epilepsie.

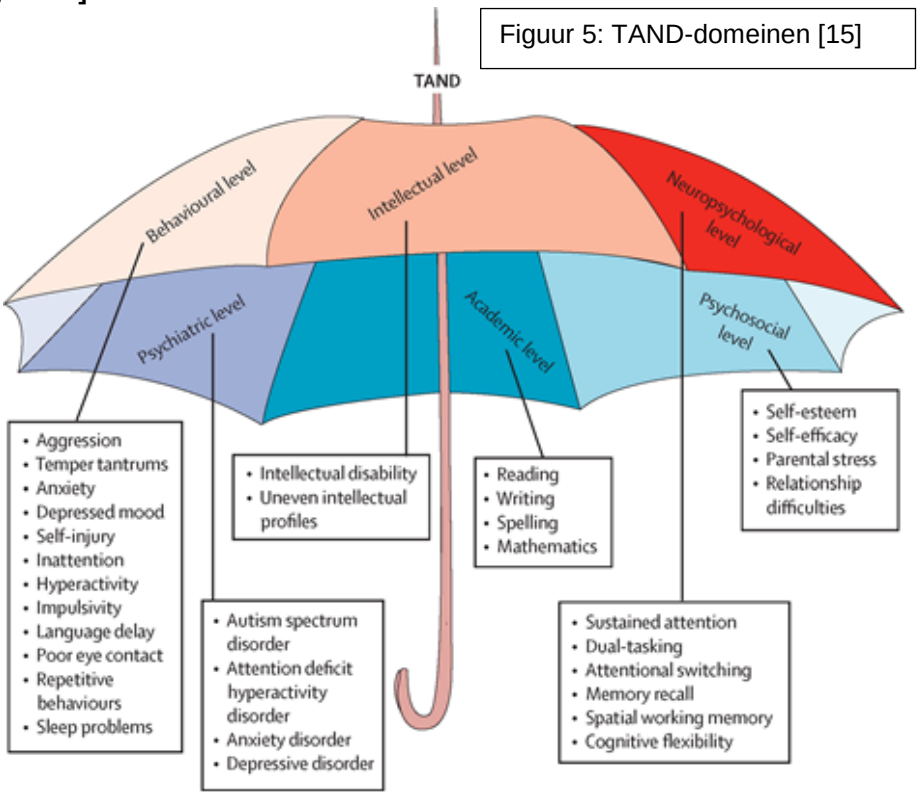
De afwijkende migratie is op beeldvorming ook terug te zien in witte stof afwijkingen, ook wel radiale migratielijnen genoemd.

Epilepsie [5]

Bij een groot deel van 80-90% van de patiënten met epilepsie bij TSC begint de epilepsie in het eerste levensjaar. Er is dan vaak sprake van het Syndroom van West of focale insulten. Op latere leeftijd komen vrijwel alle andere aanvalsvormen voor. Soms is een aanval bij koorts de eerste aanval, deze wordt dan eerst onterecht geduid als koortsconvulsie.

Verstandelijke beperking/Cognitieve problemen [5, 14]
50% van de patiënten met TSC heeft een verstandelijke beperking. 30% heeft een geschat IQ<21. Ernstige refractaire epilepsie en syndroom van West zijn sterk gecorreleerd met cognitieve problemen, maar er is geen 1 op 1 relatie.
Ook bij patiënten met een normaal IQ kunnen er cognitieve problemen aanwezig zijn zoals specifieke leerproblemen, aandachts- en executieve functieproblemen of geheugen en visueel ruimtelijke stoornissen. Een groot deel van de kinderen is niet in staat tot het volgen van regulier onderwijs.

Gedragsproblemen/psychopathologie [5, 14-16]
Emotionele- en gedragsproblemen komen bij ongeveer driekwart van de mensen met TSC voor. In 2015 werd de TAND (TSC associated neuropsychiatric disorders) checklijst gepubliceerd en inmiddels is TAND een begrip binnen de zorg voor TSC. Het doel van de checklijst is het inventariseren van veel bij TSC voorkomende problemen op 6 domeinen; zie figuur 5. Het betreft een screeningsinstrument en levert geen diagnose of een kwalificatie van de ernst van de eventuele problemen.



Figuur 5: TAND-domeinen [15]

Uit dossieronderzoek van het CCE expertiseteam TSC en gedrag blijkt dat er 4 kernsymptomen zijn te onderscheiden: niet corrigeerbaar/rigide zijn, dwangmatigheid, contactstoornis en onvoorspelbaarheid in gedrag. De kernsymptomen kunnen passen bij ASS (prevalentie in literatuur 20-60%) maar de diagnose ASS lijkt soms de lading onvoldoende te dekken. Verder kunnen o.a. ook voorkomen: slaapproblemen en ADHD. Psychiatrische stoornissen en agressiviteit zouden mogelijk secundair zijn. Bij verandering in het gedrag is het belangrijk ook te denken aan TSC gerelateerde somatische problemen/ complicaties als oorzaak.

Nieren [5]
Angiomyolipomen (AML) zijn benigne hamartomen die bij 40-80% van de patiënten kunnen voorkomen. Vaak zijn er multipele AML in beide nieren die meestal asymptomatisch zijn, tenzij er een bloeding ontstaat. De eerste symptomen van een bloedend AML zijn veelal pijn en hematurie, waarna zo snel mogelijk contact moet worden opgenomen met het ziekenhuis. Een bloeding in een AML kan letaal zijn of tot verlies van nierfunctie leiden.
Cysten in de nieren komen bij 17-47% van de patiënten voor. Deze zijn meestal asymptomatisch. Hierbij geldt dat vrouwen ernstiger zijn aangedaan dan mannen. Polycysteuze nierziekte door een deletie van PKD1 komt bij 3-5% voor. Tot slot kunnen er soms (2-3%) niercelcarcinomen voorkomen.

Longen [5, 17-23]
Lymfangioleiomyomatosis (LAM) is een longbeeld wat een idiopatische vorm kent, maar meestal voorkomt in het kader van TSC (en dan met name bij mensen met TSC-2 mutatie). LAM is een diffuus longbeeld met longcystes. Deze cystes ontstaan doordat er 'tumorcellen' neerslaan in de longen. Bij vrouwen met TSC is de incidentie van LAM 26-50%, en bij mannen met TSC 10-38%. Bij vrouwen wordt het longbeeld veel vaker klinisch manifest dan bij mannen, en de symptomen zijn bij vrouwen veel ernstiger. Een verklaring hiervoor is dat LAM gevoelig is voor oestrogenen.

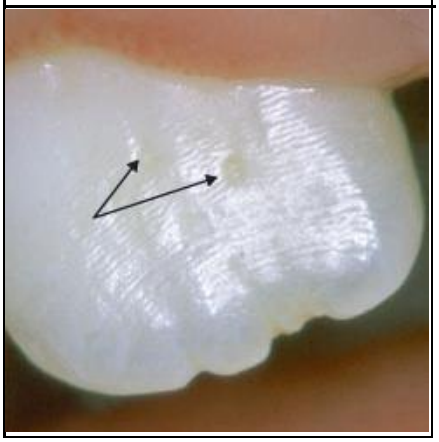
De klinische verschijnselen van LAM zijn o.a. dyspneu, spontane pneumothorax, chylothorax en hoesten. De thoraxfoto kan normaal zijn, of het toont diffuse interstitiële infiltratie, longcysten of een pneumothorax. Bij TSC-patiënten is LAM altijd geassocieerd met het voorkomen van angiomyolipomen (AML) in de nieren of elders. De mortaliteit van LAM bedraagt 13%. Naast LAM hebben mensen met TSC een verhoogd risico op multifocale micronodulaire pneumocysten-hyperplasie en op heldercellige tumoren van de longen.

Lever [5]
Asymptomatische leverhamartomen (AML) worden meestal per toeval gevonden en komen voor bij 23,5% van de patiënten met TSC.

Darm [5]
Geen specifieke afwijkingen bekend. Wel hebben TSC-patiënten veel obstipatie door psychofarmaca, anti-epileptica en leefstijl problemen.

Bot [5]
Bij TSC komen botcystes (falanx), hyperostosis (calvaria) en osteoblastische of osteosclerotische laesies (wervelkolom) voor. Deze zijn echter niet specifiek voor TSC en hebben meestal geen klinische relevantie.
Een uitzondering hierop is een zeldzame complicatie van TSC: desmoplastisch fibroom. Dit is vaak snelgroeiend en heeft wel behandeling nodig.
Bij TSC-patiënten wordt vaak een laag vitamine D gevonden, onduidelijk of dit specifiek is voor TSC of secundair aan handicap, medicatie en/of leefstijl.

Figuur 6 Dental Pits (3)



Gebit en mondholte [5]
Gebitsafwijkingen bij TSC zijn ‘dentale pits’ (figuur 6), glazuurhypoplasieën.

Ogen [5]
Bij 30-50% van de TSC-patiënten komen retinale hamartomen voor. Er zijn twee vormen:
De platte, semi-transparante, niet-verkalkte multipele tumoren in de periferie van het netvlies en de nodulaire, verkalkte tumoren in de achterpool. Verder zijn irisafwijkingen beschreven, zoals atypische colobomen en focale stromale depigmentatie. Deze komen echter zelden voor.
Tot slot komen bij 39% van de patiënten retinale achromatische spots voor: regio’s in de retina met hypopigmentatie.

Gynaecologie [5]
Cysten in de ovaria komen voor, maar vormen slechts zeer zelden een probleem. Follow-up is niet noodzakelijk. In de praktijk lijkt hypermenorroe vaker voor te komen, hier is echter geen onderzoek naar verricht.

Behandeling

De behandelmogelijkheden van de verschillende facetten van de ziekte worden hieronder beschreven, waaronder de rol van mTOR-remmers hierin. Eerst volgt een algemene introductie op de mTOR-remmers.

mTOR remmers [5]
De mammalian target of Rapamycine (mTOR) remmers lijken een gunstig effect te hebben op verschillende aspecten van TSC. Oorspronkelijk zijn deze middelen bekend als immuun-suppressiva na orgaantransplantatie. In Nederland zijn everolimus en sirolimus inmiddels geregistreerd voor gebruik bij bepaalde afwijkingen in het kader van TSC. mTOR remmers moeten levenslang gebruikt worden, omdat na staken de laesies weer groeien of recidiveren.

- Bijwerkingen en waarschuwingen: chronisch gebruik kan gepaard gaan met bijwerkingen, waaronder aften/stomatitis, cholesterolverhoging en niet-infectieuze pneumonitis. Meestal betreft het graad 1 of

2 bijwerkingen maar er zijn ook ernstige complicaties beschreven met overlijden tot gevolg. Ook zijn er interacties met middelen die voor inductie of remming van CYP3A4 zorgen. Re-activatie van hepatitis B en HIV is mogelijk, het vooraf screenen van risicogroepen wordt daarom aanbevolen. Toediening van levend verzwakte vaccins dient vermeden te worden en tevens kunnen vaccinaties minder effectief zijn. In verband met immuun suppressie moet het middel bij koorts of infectie tijdelijk gestaakt worden. Ook bij grote verwondingen of operaties is tijdelijk staken nodig in verband met de verhoogde kans op bloedingen en een mogelijk vertraagde wondgenezing. mTOR-remmers zijn teratogeen, zie de alinea over gynaecologie. Bij mannen geeft het azoöspermie, maar ook afwijkende spermatozoën.

- Lab controles: voor aanvang en 1x per 3 maanden moeten de volgende waarden bepaald worden; Kreatinine, AST, ALT, GGT, AF, totaal bilirubine, compleet bloedbeeld, triglyceriden en cholesterol. Indicaties voor spiegelbepalingen: starten/verandering CYP3A4 beïnvloedende medicatie, instelfase en controles als er gedoseerd wordt o.b.v. bloedspiegel. In dit geval is de eerste bepaling na 2 weken, vervolgens bij instellen eens per 2-4 weken, daarna elke 3-6 maanden of 6-12 maanden bij uitgegroeide patiënten.

Huid [5, 24-28]

Behandeling vindt vooral plaats bij bloedende, symptomatische of misvormende laesies. Er zijn verschillende behandelmogelijkheden: laser, derma-abrasie, cryochirurgie, curettage, chemische peeling, excisie en topicale mTOR-remmers. Herhaalde behandeling is vaak nodig en er kunnen littekens ontstaan. Er is nog onvoldoende bewijs welke behandeling de voorkeur heeft. Camouflage middels make-up is ook een mogelijkheid.

Topicale mTOR remmers zijn nog niet officieel geregistreerd voor de behandeling van huidafwijkingen bij TSC, maar er is consensus onder experts dat het werkzaam is bij angiofibromen in het gelaat. Een systematic review uit 2018 laat zien dat 95% van de TSC-patiënten (n=112), die zijn behandeld voor faciale angiofibromen met een topicale mTOR-remmer aangeeft dat de behandeling efficiënt was.

Oraal everolimus (voorgeschreven voor bijv. angiomyolipoom of SEGA) blijkt ook effect te hebben op de huidlaesies. Echter vormen alleen huidlaesies vooralsnog geen goede indicatie om dit middel in de orale vorm voor te schrijven (meer een gunstige bijkomstigheid), gezien de potentiële bijwerkingen, onbekende lange termijn effecten en de kosten.

In recente literatuur wordt gewaarschuwd voor toename van angiolipomen na zonexposie op de huid. Een in vitro onderzoek laat zien dat in 50% van de angiofibromen, afkomstig van plekken met zonexpositie (zoals het gelaat) er een second hit wordt gevonden die een ultraviolet-signature mutatie laat zien. Dit impliceert dat UV-geïnduceerde DNA-schade een second hit kan geven, en hiermee dus angiofibromen kan veroorzaken. Daarnaast is in een muismodel gezien dat zonexposie tijdens of na topicale mTOR-remmers ook een toename van angiofibromen kan geven. Het is daarom aan te raden om te zorgen dat mensen met TSC extra goed beschermt worden tegen de zon.

Nieren [5, 27, 29-33]

Tijdige behandeling van angiomyolipomen (AML) kan tot behoud van de nierfunctie leiden. mTOR-remmers zijn hierbij eerste keus. Of de grootste laesie groter of kleiner dan 3cm is bepaald het aanbevolen beleid:

- Laesie >3 cm: everolimus 10mg/dag (niet gedoseerd op geleide van bloedspiegel). Bij een solitaire laesie valt embolisatie te overwegen.
- Laesie < 3 cm + risicofactoren: everolimus 10mg/dag. Risicofactoren die de kans op een bloeding groter maken: aneurysmata, multipele en bilaterale AML's.
- Laesie < 3cm: zonder risicofactoren: vervolgen met beeldvormend onderzoek.

Of er andere symptomen van de TSC zijn die een indicatie vormen voor behandeling met mTOR-remmers bepaalt ook de keuze die gemaakt wordt. Everolimus bij renale AML is alleen geregistreerd voor behandeling van volwassenen.

Uit een dubbelblinde placebogecontroleerde RCT bleek dat everolimus vergeleken met placebo significant vaker een reductie van 50% of meer in volume van AML gaf (response rate van 42% vs 0%). In de open-label extensie fase van de studie werd een response rate van 54% gevonden (bij mediane gebruiksduur van 28.9 maanden) en bleek dat het percentage patiënten met een AML reductie van 50% of meer toenam in de tijd (64.5% bij week 96). In beide studies werd bij geen enkele patiënt met een respons op everolimus een progressie van AML gezien aan het einde van de termijn van de gegevens verzameling.

De EXIST-2 studie laat zien dat bij 97% van de patiënten het niervolume afnam met het gebruik van everolimus gedurende de studie, terwijl de nierfunctie stabiel bleef.

Bij een actieve/recente bloeding van een angiomyolipoom (figuur 7) vindt embolisatie plaats. Er zijn vaak meerdere procedures nodig. Een post-embolisatiesyndroom kan optreden. Mocht embolisatie niet afdoende zijn en/of de patiënt is hemodynamisch instabiel dan kan een partiële nierresectie of nefrectomie nodig zijn.

Aanbevolen wordt om bij hypertensie een RAAS-remmer voor te schrijven. Echter kan een ACE-remmer i.c.m. een mTORremmer een verhoogd risico op angio-oedeem geven. Indien er eindstadium nierfalen bestaat is transplantatie een mogelijkheid.

CZS/Hersenen

SEGA's [5, 27, 34][7]

Acuut symptomatische SEGA's moeten, vanwege druk of hydrocefalus, behandeld worden d.m.v. resectie of het plaatsen van een ventrikeldrain.

Het geadviseerde beleid bij asymptomatische (groeiende) SEGA's is als volgt:

- Resectie indien mogelijk en er geen andere indicatie voor een mTOR-remmer is.
  Of resectie mogelijk is wordt bepaald door de volgende factoren:
  - is totale resectie te verwachten
  - aanwezigheid van een enkele of meerdere laesies
  - het risico van operatie en anesthesie voor de betreffende patiënt
- Indien resectie niet mogelijk is: everolimus, waarbij gestreefd wordt naar een bloedspiegel van 5-15 ng/l.

Vroege behandeling is geassocieerd met een betere uitkomst. In de EXIST-1 studie, een dubbelblinde placebogecontroleerde RCT, bleek dat everolimus vergeleken met placebo significant vaker een reductie van 50% of meer in volume van SEGA gaf (response rate van 35% vs 0%). In de open-label extensie fase van de studie werd een response rate van 57.5% gevonden (bij mediane gebruiksduur van 47.1 maanden). De progressievrije overleving 3 jaar na de aanvang van de behandeling was 88,8%. Everolimus bij SEGA's is geregistreerd vanaf leeftijd > 1 jaar.

Ook chirurgie is effectief gebleken. Indien totale resectie mogelijk is zijn recidieven zeldzaam. Er is geen onderzoek gedaan waarin chirurgie en mTOR-remmers bij asymptomatische patiënten vergeleken wordt.

Epilepsie [5, 27, 34-36]

Epilepsie bij TSC is vaak moeilijk behandelbaar, ongeveer 60% is refractair. De debuutleeftijd en duur van de epilepsie zijn belangrijke factoren in het ontstaan van stoornissen in de cognitieve ontwikkeling en gedrag. Snelle en adequate behandeling is daarom belangrijk. Infantiele spasmen (ook wel salaamkrampen of syndroom v West) kunnen het beste behandeld worden met vigabatrine, de 2e keuze is ACTH/prednisolon en 3e keuze een ander anti-epilepticum. Focale epilepsie onder de leeftijd van 1 jaar wordt ook met vigabatrine behandeld. Bij andere aanvalstypen is het advies om de algemene epilepsie behandel richtlijnen te volgen.

Er zijn twee grote studies die het effect van preventief behandelen onderzoeken bij kinderen onder 24 maanden met epileptiforme activiteit op het EEG zonder klinische insulten. De resultaten van de EPISTOP studie (2013-2018, RCT) worden begin 2021 verwacht en van de PREVeNT studie (2016-2022, dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT) in 2023.

Refractaire epilepsie:[37-39]

- Epilepsiechirurgie/ ketogeen dieet/ NVS zijn ook mogelijkheden als anti-epileptica onvoldoende werken of onacceptabele bijwerkingen hebben.
- In 2016 zijn de uitkomsten van de EXIST 3 studie, een dubbelblinde placebogecontroleerde RCT, gepubliceerd naar het effect van everolimus op therapieresistente epileptische insulten bij TSC. everolimus werd gedurende 12 weken gegeven en in een concentratie van 9–15 ng/ml gaf deze behandeling significant vaker een reductie van 50% of meer in de aanvalsfrequentie, de response rate was 40% vs. 15.1% bij placebo. De mediane reductie in aanvalsfrequentie was 39.6% vs. 14,9% bij placebo. Naar aanleiding van deze studie volgde de registratie van everolimus voor

refractaire epilepsie bij TSC, welke alleen door expertisecentra voor te schrijven is. In de open label extensie fase van de EXIST 3 studie (2018) was na 2 jaar everolimus gebruik nog steeds een response rate van 41% te zien. Ook het veiligheidsprofiel van everolimus kwam overeen met de eerder gerapporteerde resultaten.

- Verder wordt er momenteel onderzoek gaande naar het effect van cannabidiol op epilepsie bij TSC. De resultaten zullen in 2021/2022 gepubliceerd worden, eerste resultaten lijken positief echter het is nog niet geregistreerd.

Cognitieve problemen/gedragsproblemen [5]

Het advies is om jaarlijks de TAND domeinen te evalueren. Er zijn geen specifieke medicamenteuze adviezen voor TSC. Het is belangrijk om eventuele problemen multidisciplinair aan te pakken in verband met de complexiteit van gedragsproblemen bij TSC. De Stichting Tubereuze Sclerosis Nederland geeft aan dat patiënten en familie vaak tegen problemen aan lopen in de zorg voor psychische- en gedragsproblemen. Deze kunnen extreem belastend en heel ingewikkeld zijn. Er is hier nog te weinig aandacht voor doordat de focus van artsen meer ligt op de somatische comorbiditeiten. Behandeling vraagt individuele benadering en constant observeren wat een patiënt nodig heeft om hier de begeleiding en behandeling op aan te kunnen passen, met daarbij een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven. Eventueel kan het TSC expertiseteam van het CCE ingeschakeld worden.
Er wordt onderzoek gedaan naar het effect van mTOR-remmers op de cognitie en gedragsproblemen. In diermodellen werd reeds effect aangetoond, echter eerste resultaten zijn ontmoedigend.

Longen [5, 27, 40, 41]

Indien er sprake is van LAM is er een beperkte overleving (mediaan 8-10 jaar). De huidige behandeling bestaat uit:

- Milde LAM (FEV1 < 80) → leefstijladviezen: geen oestrogenen (dus geen oestrogeenhoudende anticonceptie) en niet roken. Daarnaast behandeling van dyspnoe klachten d.m.v. bronchodilatoren of zuurstof bij hypoxemie.
- Matig - ernstig (FEV1 <70)→ MTOR-remmers
- Ernstig → longtransplantatie. Bij een longtransplantatie wordt soms terugkeer van LAM in de graft gezien.

Sirolimus behandeling bij patiënten met LAM gaf een significante verbetering van de FEV1, verminderde symptomen en verbeterde kwaliteit van leven, in vergelijking met de placebo-groep.

Gebit en mondholte [27]

Advies is om bij het stellen van de diagnose TSC het gebit uitgebreid te inspecteren en daarna elke 3 tot 6 maanden ivm “dental pits” en orale fibromen. Deze zijn vaak asymptomatisch, maar geven soms meer risico op cariës en de fibromen kunnen de mondhygiëne bemoeilijken. In dat geval wordt geadviseerd de fibromen chirurgisch te verwijderen.
Er is een verhoogd risico op cystevorming in de mandibula waardoor het advies is om op leeftijd van 6-7 jaar een röntgenfoto te maken of eerder indien asymmetrie, zwelling of verlaat doorbreken van tanden.

Ogen [5, 27]

Oogheelkundige controle bij het vaststellen van de diagnose en ten minste eenmaal tijdens de puberteit is geïndiceerd als er bekende laesies zijn, omdat groei van de fakomen kan plaatsvinden. Frequentere controles dienen alleen plaats te vinden op indicatie. Zijn er bij uitgangsonderzoek geen afwijkingen, dan dient follow up alleen plaats te vinden bij klachten. Kinderen met mono-oculaire aandoeningen klagen zelden. Als het kind moeilijk te onderzoeken is, dan is het te overwegen af te wachten tot een beter moment of onderzoek onder narcose plaats te laten vinden. Bij kinderen met een verstandelijke beperking dient in het algemeen de visus gecontroleerd te worden om te voorkomen dat visusstoornissen over het hoofd worden gezien. Bij vigabatrine is het advies elke 3-6 maanden gezichtsveld/visus controleren totdat het 6 maanden gestaakt is, maar aangezien gezichtsveld onderzoek bij kinderen lastig is, is er consensus om 1x/jaar te testen. Bijwerking van vigabatrine; irreversibele retinale dysfunctie en gezichtsveld verlies.

Hart [27]
Meestal spontane regressie en geen chirurgie noodzakelijk indien asymptomatisch.

- Bij Rhabdomyomen: echo cor elke 1-3 jaar tot deze in regressie zijn. ECG elke 3-5 jaar herhalen tot leeftijd van 15 jaar i.v.m. risico op aritmieën zoals supra ventriculaire tachycardieën en Wolff Parkinson White. Bij volwassenen alleen op indicatie of voor het starten van bijvoorbeeld psychofarmaca.

Gynaecologie [5]
Omdat oestrogenen waarschijnlijk een negatieve invloed op TSC (vooral op LAM) hebben, wordt het gebruik van een oestrogeen houdende anticonceptiepil ontraden. Vrouwelijke patiënten of hun ouders dienen, voordat patiënten de geslachtsrijpe leeftijd bereiken, hierover voorlichting te krijgen. Een AML bloedt waarschijnlijk vaker tijdens de zwangerschap en partus. Indien er een zwangerschapswens is, dient voorafgaand hieraan diagnostiek naar AML gedaan te worden en dient besloten te worden of behandeling hiervan noodzakelijk is. Behandelen met mTOR-remmer is nu eerste keuze, eventueel een embolisatie of in zeldzame gevallen een partiële resectie. Wordt een patiënt met AML en TSC zwanger, dan is follow-up middels nierfunctie en echografie noodzakelijk. Embolisatie is mogelijk tijdens de zwangerschap. Behandeling met orale mTORC1-remmers is hoogstwaarschijnlijk teratogeen. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare levensfase die deze medicatie gebruiken, dienen te worden voorgelicht over adequate anticonceptie. Het advies is om de behandeling met een orale mTORC1-remmer minimaal 6 maanden voor de conceptie te staken. Als bijwerking van everolimus-gebruik is amenorroe beschreven. Eventuele effecten op de vruchtbaarheid bij langdurig gebruik zijn onbekend.

Prognose [42, 43]

Het beloop en de levensverwachting worden bepaald door eventuele complicaties. De levensverwachting is gemiddeld 9 jaar korter. De meest voorkomende doodsoorzaken zijn o.a. subependymale reuscelastrocytomen, een pneumonie, SUDEP, LAM en renale oorzaken, zoals een bloeding in een AML, niercelcarcinoom of nierfalen. Bij een weinig gecompliceerd beloop is er in principe een normale levensverwachting.

Nuttige websites

- Stichting Tubereuze Sclerosis Nederland (STSN): www.stsn.nl
- DNA diagnostiek DNA lab Klinische Genetica ErasmusMC: http://cluster15.erasmusmc.nl/klgn/formulieren/PDF/dna.pdf
- Speciale TSC poli's kinderen
    - Sylvia Toth centrum, WKZ Utrecht: www.hetwkz.nl/nl/Ziekenhuis/Afdelingen/Sylvia-Toth-Centrum
    - ErasmusMC,Encore:http://www.erasmusmc.nl/encore/Poliklinieken/tubereuze-sclerosecomplex/tsckinderen/
- Speciale TSC poli's volwassenen
    - UMCU, polikliniek interne geneeskunde: www.umcutrecht.nl
    - ErasmusMC, Encore: https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/sophia/patientenzorg/spreekuren/tubereuze-sclerose-complex-tsc

- TAND poli (voor TSC-gerelateerde psychische- en gedragsproblemen) van poli 's Heeren Loo locatie Hoofddorp, Wekerom of Apeldoorn, zie ook https://www.sheerenloo.nl/expertise-behandeling/expertisecentrum-genetische-syndromen
- Expertiseteam TSC en gedrag: http://stsn.nl/expertiseteam-tsc-en-gedrag/ .

Health Watch programma [5]

Bijlage 2. Follow-updiagnostiek. Samenvatting van follow-up per orgaansysteem en onderzoek voor de verschillende leeftijdscategorieën. De getallen geven het aantal jaren aan dat tussen de onderzoeken dient te zitten. Een X betekent geen follow-up noodzakelijk. Getallen in het ZWART zijn de frequentie van follow-up zonder afwijkingen. In het ROOD de frequentie van follow-up indien er bekende afwijkingen zijn, maar bij asymptomatische patiënten.

Orgaan/probleem	Onderzoek	Uitgangs-onderzoek	0-1 jaar	1-5 jaar	6-10 jaar	11-15 jaar	16-18 jaar	19 -25 jaar	25 jaar en ouder
Epilepsie	EEG	1	Elke 4-8 wkn	Elke 4-8 wkn*	X	X	X	X	X
Gedrag en ontwikkeling	TAND-screening en op sleutel-momenten psychiatrisch/ psychologisch onderzoek	1	1	1	1	1	1	1	1
Hersenen	(CT)MRI cerebrum	1	2-3 0,5	2-3 0,5	2-3 0,5	2-3 0,5	2-3 0,5	2-3 0,5	X 0,5
Lever		1	X	X	X	X	X	X	X
Nieren	Echo nieren	1	3 1	3 1	2 1	2 1	2 1	2 1	2 1
	Ureum/GFR	1	1	1	1	1	1	1	1**
Longen	CT thorax***	1	X	X	X	X	X	5-10 2-3	5-10 2-3
Oog (vigabatrine)	Gezichtsveld	1	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2
Hart	ECG	1	X 3-5	X 3-5	X 3-5	X 3-5	X	X	X
	Echo cor	1	X 1-3	X 1-3	X 1-3	X 1-3	X	X	X
Oog	Inspectie fakomen	1	X X	X X	X X	X 1	X X	X X	X X
Huid	Inspectie	1	X	X	X	X	X	X	X

*tot de leeftijd van 24 maanden, **tot de leeftijd van 40 jaar, ***alleen nodig voor vrouwen >18 jaar.

Opmerkingen bij de healthwatch:

Longen: in de tabel is te zien dat bij een bewezen LAM, zonder klachten elke 2 jaar een X-thorax moet worden gedaan, echter wordt dit niet genoemd in de literatuur [17].

Huid: aanbeveling in internationale literatuur is om jaarlijks de huid te controleren, en indien er snel groeiende en symptomatische huidafwijkingen optreden, moet adequate behandeling worden ingezet [7].

Ogen: bij vigabatrine is het advies om elke 3-6 maanden een controle te doen totdat het 6 maanden gestaakt is maar aangezien gezichtsveld onderzoek bij kinderen lastig is, is er consensus om 1x/jaar te testen.

REFERENTIES

1. Stroink, H., et al., *[Tuberous sclerosis].* Ned Tijdschr Geneeskd, 1990. **134**(32): p. 1535-40.
2. Gomez, M.R., *History of the tuberous sclerosis complex.* Brain Dev, 1995. **17 Suppl**: p. 55-7.
3. Hong, C.H., et al., *An estimation of the incidence of tuberous sclerosis complex in a nationwide retrospective cohort study (1997-2010).* Br J Dermatol, 2016. **174**(6): p. 1282-9.
4. Curatolo, P., R. Bombardieri, and S. Jozwiak, *Tuberous sclerosis.* Lancet, 2008. **372**(9639): p. 657-68.
5. Zylicz, S., et al., *Tubereuze Sclerose Complex (TSC) - Openbare Concept Richtlijn.* Tijdschrift voor Neurologie & Neurochirurgie, 2015. **1**: p. 1-40.
6. Curatolo, P., et al., *Genotype/Phenotype Correlations in Tuberous Sclerosis Complex.* Semin Pediatr Neurol, 2015. **22**(4): p. 259-73.
7. Northrup, H., D.A. Krueger, and G. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus, *Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 Iinternational Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference.* Pediatr Neurol, 2013. **49**(4): p. 243-54.
8. Northrup, H., et al., *Tuberous Sclerosis Complex.* GeneReviews, 2020.
9. Firth, H. and J. Hurst, *Oxford Desk Reference: Clinical Genetics and Genomics.* 2017.
10. Webb, D.W., et al., *The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study.* Br J Dermatol, 1996. **135**(1): p. 1-5.
11. Jozwiak, S., et al., *Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance.* Int J Dermatol, 1998. **37**(12): p. 911-7.
12. Yates, J.R., et al., *The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management.* Arch Dis Child, 2011. **96**(11): p. 1020-5.
13. Aldrich, C.S., et al., *Acral lesions in tuberous sclerosis complex: insights into pathogenesis.* J Am Acad Dermatol, 2010. **63**(2): p. 244-51.
14. Mulder, J., L. Kuijpers-de Blieck, and R. Singer, *Brochure van Centrum voor Consultatie en Expertise: "Gedragsproblemen bij Tubereuze Sclerose Complex".* 2006.
15. de Vries, P.J., et al., *Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist.* Pediatr Neurol, 2015. **52**(1): p. 25-35.
16. Curatolo, P., R. Moavero, and P.J. de Vries, *Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex.* Lancet Neurol, 2015. **14**(7): p. 733-45.
17. Cudzilo, C.J., et al., *Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis.* Chest, 2013. **144**(2): p. 578-585.
18. Franz, D.N., et al., *Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(4): p. 661-8.
19. Costello, L.C., T.E. Hartman, and J.H. Ryu, *High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex.* Mayo Clin Proc, 2000. **75**(6): p. 591-4.
20. Moss, J., et al., *Prevalence and clinical characteristics of lymphangioleiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(4): p. 669-71.
21. Adriaensen, M.E., et al., *Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex.* Clin Radiol, 2011. **66**(7): p. 625-8.
22. Muzykewicz, D.A., et al., *TSC1 and TSC2 mutations in patients with lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex.* J Med Genet, 2009. **46**(7): p. 465-8.
23. Ryu, J.H., et al., *Cystic lung disease is not uncommon in men with tuberous sclerosis complex.* Respir Med, 2012. **106**(11): p. 1586-90.

24. Leducq, S., et al., *Topical use of mammalian target of rapamycin inhibitors in dermatology: A systematic review with meta-analysis.* J Am Acad Dermatol, 2019. **80**(3): p. 735-742.
25. Tyburczy, M.E., et al., *Sun exposure causes somatic second-hit mutations and angiofibroma development in tuberous sclerosis complex.* Hum Mol Genet, 2014. **23**(8): p. 2023-9.
26. Hill, C.R. and A. Theos, *What's New in Genetic Skin Diseases.* Dermatol Clin, 2019. **37**(2): p. 229-239.
27. Krueger, D.A., H. Northrup, and G. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus, *Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference.* Pediatr Neurol, 2013. **49**(4): p. 255-65.
28. Sasongko, T.H., N.F. Ismail, and Z. Zabidi-Hussin, *Rapamycin and rapalogs for tuberous sclerosis complex.* Cochrane Database Syst Rev, 2016. **7**: p. CD011272.
29. Bissler, J.J., et al., *Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet, 2013. **381**(9869): p. 817-24.
30. Bissler, J.J., et al., *Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study.* PLoS One, 2017. **12**(8): p. e0180939.
31. Bissler, J.J., et al., *Angiomyolipoma rebound tumor growth after discontinuation of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis.* PLoS One, 2018. **13**(9): p. e0201005.
32. Bissler, J.J., et al., *Effect of everolimus on renal function in patients with tuberous sclerosis complex: evidence from EXIST-1 and EXIST-2.* Nephrol Dial Transplant, 2019. **34**(6): p. 1000-1008.
33. Bissler, J.J., et al., *Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial.* Nephrol Dial Transplant, 2016. **31**(1): p. 111-9.
34. Franz, D.N., et al., *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**(9861): p. 125-32.
35. *PREVeNT. Preventing epilepsy using vigabatrin in infants with tuberous sclerosis complex.*
36. *The European Long-term, Prospective Study Evaluating Clinical and Molecular Biomarkers of Epileptogenesis in a Genetic Model of Epilepsy-Tuberous Sclerosis Complex (EPISTOP)*
37. van der Poest Clement, E., et al., *Update on Drug Management of Refractory Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex.* Paediatr Drugs, 2020. **22**(1): p. 73-84.
38. Franz, D.N., et al., *Everolimus for treatment-refractory seizures in TSC: Extension of a randomized controlled trial.* Neurol Clin Pract, 2018. **8**(5): p. 412-420.
39. French, J.A., et al., *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**(10056): p. 2153-2163.
40. McCormack, F.X., et al., *Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis.* N Engl J Med, 2011. **364**(17): p. 1595-606.
41. Johnson, S.R., A.M. Taveira-DaSilva, and J. Moss, *Lymphangioleiomyomatosis.* Clin Chest Med, 2016. **37**(3): p. 389-403.
42. Shepherd, C.W., et al., *Causes of death in patients with tuberous sclerosis.* Mayo Clin Proc, 1991. **66**(8): p. 792-6.
43. Amin, S., et al., *Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex.* Dev Med Child Neurol, 2017. **59**(6): p. 612-617.