

tijdschrift voor

Neurologie & Neurochirurgie

1

Officieel wetenschappelijk tijdschrift van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, de Vlaamse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Vereniging van Neurochirurgen



Tubereuze Sclerose Complex (TSC)

Openbare Concept Richtlijn

Supplement

Copyright

© Copyright 2015, Ariez BV, Nieuweweg 108a, 1531AH Wormer. Onderdelen van deze publicatie mogen zonder schriftelijke toestemming van de uitgever niet worden gebruikt of gekopieerd voor commerciële doeleinden of gebruikt worden door derden. De expert meningen weergegeven in deze publicatie zijn niet noodzakelijk die van de uitgever maar van de Werkgroep TSC en vallen niet onder de verantwoordelijkheid van de uitgever of Hoofdredactieraad van TNN, maar onder de verantwoordelijkheid van de Werkgroep TSC. De uitgever heeft alle mogelijke zorgvuldigheid betracht bij het samenstellen van deze publicatie. Desondanks kunnen fouten in de tekst niet worden uitgesloten. De uitgever is niet aansprakelijk voor eventuele fouten in de tekst of mogelijke schadelijke gevolgen die hieruit voortvloeien.

Tubereuze Sclerose Complex (TSC)

Openbare Concept Richtlijn inzake diagnostiek, follow-up en behandeling

Deze Openbare Concept Richtlijn (OCR) betreft een adaptatie van de richtlijn die is gepubliceerd in oktober 2013 door de International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference: Tuberos Sclerosis Complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberos sclerosis complex consensus conference.

Deze OCR wordt gepubliceerd onder verantwoordelijkheid van de onderstaande werkgroep. Gezien dit een OCR is, gelieve niet aan het conceptadvies te refereren of daaruit te citeren.

Samenstelling werkgroep

Neurologie

Drs. S.A. Zylicz, Reinier de Graaf Gasthuis

Kinderneurologie

Mw. dr. M.C.Y. de Wit, Erasmus MC, kerncoördinator

Mw. dr. F.E. Jansen, UMCU

Neurochirurgie

Mw. drs. M.L.C. van Veelen, Erasmus MC

Klinische genetica

Prof. dr. D. Lindhout, UMCU

Moleculaire genetica

Mw. dr. ir. A.M.W. van den Ouweland, Erasmus MC

Kindergeneeskunde

Mw. drs. G.C.B. Bindels-de Heus, Erasmus MC

Kindercardiologie

Mw. drs. I.M.E. Frohn-Mulder, Erasmus MC

Kinderdermatologie

Prof. dr. S.G.M.A. Pasmans, Erasmus MC

Radiologie

Drs. G.A.P. de Kort, UMCU

Kinderurologie

Dr. J.R. Scheepe, Erasmus MC

Kinder- en jeugdpsychiatrie

Mw. drs. L.W. ten Hoopen, Erasmus MC

Dermatologie

Prof. dr. M.A.M. van Steensel, MUMC

Oogheelkunde

Mw. dr. N.C. Naus-Postema, Erasmus MC

Interne geneeskunde (nefrologie)

Dr. A.D. van Zuilen, UMCU

Oncologie

Dr. B.A. Zonnenberg, UMCU, kerncoördinator

Neuropsychologie

Drs. A.B. Rietman, Erasmus MC

Psychologie

Drs. J.C. Mulder, CCE regio West

TSC patiëntenvereniging (STSN)

Ir. J.P.T.M. Wagenaar

Voorwoord

De in oktober 2013 internationaal gepubliceerde update van de consensus richtlijn met betrekking tot het Tubereuze Sclerose Complex (*Krueger, D.A., et al. Pediatric Neurology 2013;49:255-265*), vormde de aanleiding om met een multidisciplinaire wetenschappelijke werkgroep van experts op het gebied van TSC in Nederland, een update te ontwikkelen van de Nederlandse leidraad voor de begeleiding van kinderen met TSC uit 2008. In verband met nieuwe behandelinzichten en het feit dat de leidraad uit 2008 uitsluitend gericht was op het beleid bij kinderen en niet bij volwassenen, alsmede de registratie van een nieuw medicijn, werd besloten allereerst te komen tot een Openbare Concept Richtlijn (OCR, dit supplement) welke tevens zal worden voorgelegd aan de relevante beroepsverenigingen.

In september 2013 werd hiervoor een wetenschappelijke commissie geformeerd waarna tijdens een eerste vergadering besloten werd welke scope, zoekstrategie en welke 'levels of evidence' gehanteerd zouden worden (zie verder onder: 1.1 'Werkwijze').

Het verheugt mij ten zeerste dat via dit tijdschrift de inhoud van deze concept richtlijn al onder de aandacht gebracht kan worden van neurologen en neurochirurgen in Nederland. Het opgestelde concept richt zich zowel op kinderen als op volwassenen en behandelt de diagnostiek, follow-up en behandeling van TSC. De definitieve versie van deze conceptrichtlijn zult u straks naar verwachting ook aantreffen op de richtlijnenpagina's van de websites van de diverse specialistenverenigingen.

Wij bieden alle belangstellenden graag de gelegenheid om inhoudelijk commentaar te leveren op deze conceptrichtlijn. De commentaartermijn loopt tot *uiterlijk 30 september 2015*. Hiervoor kunt u een e-mail sturen aan het secretariaat van de werkgroep TSC via het secretariaat: TSCproject@ariez.nl. De werkgroep betreft het ingekomen commentaar bij het vaststellen van de definitieve tekst van de richtlijn.

Tenslotte hoop ik dat de inhoud van dit supplement u nu reeds zal ondersteunen bij de diagnostiek en behandeling van volwassenen en kinderen met TSC in uw praktijk.

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

Hoofdstuk 1

1.1 Werkwijze	5
1.2 Inleiding	5

Hoofdstuk 2 Diagnostiek

2.1 Diagnostische criteria	6
2.2 Genetische testen	6
2.3 Prenatale diagnostiek	8

Hoofdstuk 3 Kliniek

3.1 Neurologische, psychiatrische en gedragsverschijnselen	9
3.1.1 Epilepsie	10
3.1.2 Cognitieve problemen	13
3.1.3 Slaapstoornissen	14
3.1.4 Gedragsproblemen en (kinder)psychiatrische stoornissen	14
3.1.5 Psychosociale aspecten en begeleiding	15
3.1.6 Subependymaal reuscelastrocytoom en subependymale nodulus	17
3.2 Interne afwijkingen	20
3.2.1 Nieren	20
3.2.2 Lever	23
3.2.3 Longen	24
3.2.4 Hart	24
3.3 Gynaecologie	25
3.4 Huid	26
3.5 Gebit en mondholte	27
3.6 Ogen	28
3.7 Botten	28
3.8 Radiologie	28
3.8.1 Subependymale noduli (SEN)	29
3.8.2 Subependymaal reuscelastrocytoom (SEGA)	29
3.8.3 Migratielijnen, corticale- en subcorticale tubers	29
3.8.4 Prenatale MRI	30
3.8.5 Angiomyolipoom (AML)	30

Hoofdstuk 4 Literatuurlijst	31
-----------------------------------	----

Hoofdstuk 5 Bijlagen

Bijlage 1. 'Levels of evidence'	35
Bijlage 2. Follow-up diagnostiek	36

Hoofdstuk 1

1.1 Werkwijze

Reden van opstellen van deze richtlijn

De vorige Nederlandse richtlijn Tubereuze sclerose complex (TSC) werd opgesteld in 2007.¹ Sinds die tijd is er veel veranderd. Er zijn nieuwe gereviseerde diagnostische criteria gepubliceerd in 2013 en er zijn nieuwe behandelingsinzichten op verschillende gebieden. Ook is er sinds 2010 een medicamenteuze behandeling geregistreerd voor het subependymaal reuscelastrocytoom ('subependymal giant cell astrocytoma', SEGA) en angiomyolipoom (AML) in het kader van TSC. Daarnaast is het duidelijk dat een proactief beleid ten aanzien van het risico op het ontwikkelen van het syndroom van West de ontwikkelingskansen van een kind gunstig kan beïnvloeden. Het aantal pasgeborenen bij wie bij de geboorte al een verdenking op TSC is, neemt toe. Dit komt door het aanbod van routine structurele prenatale echo's bij een zwangerschapstermijn van 20 weken en door de verbeterde kwaliteit van deze echo's. Door bovengenoemde punten zijn met name de follow-up en de behandeling dermate veranderd dat de commissie het wenselijk achtte een nieuw algoritme op te stellen. De opgestelde richtlijn richt zich zowel op kinderen als op volwassenen en behandelt de diagnostiek, de follow-up en de behandeling.

Zoekstrategie

De internationale richtlijn heeft gebruikgemaakt van een literatuurlijst gebaseerd op de zoektermen *tuberous sclerosis AND humans AND diagnosis OR treatment* in PUBMED en SCOPUS. Deze algemene dataset is aangevuld met specifieke zoekvragen per aandachtsgebied. De door hen gebruikte specifieke onderzoeksvragen en zoektermen per aandachtsgebied waren helaas niet voorhanden ten tijde van het opstellen van de onderhavige richtlijn. Voor onderzoek naar de recente literatuur van maart 2012 (datum van de Pubmed/Scopus search van de internationale richtlijn) tot 5 december 2013 zijn nieuwe onderzoeksvragen en zoektermen opgesteld. Deze worden vermeld in een tabel onder ieder hoofdstuk. Hiermee kan deze dynamische richtlijn eenvoudig up-to-date gehouden worden.

Bewijsniveau

De internationale richtlijn wijkt af in zijn gebruik van 'levels of evidence' met wat in Nederland gangbaar is. Men maakt gebruik van de richtlijnen die de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) gebruikt om 'levels of evidence' in te delen. Het CBO in Nederland

maakt voor het indelen van 'levels of evidence' gebruik van een op de Grade-methode gebaseerde indeling, die vermeld staat in *Bijlage 1*. Vanuit het oogpunt van uniformiteit achtte de commissie het wenselijk de 'levels of evidence' om te zetten naar de in Nederland gebruikelijke methode volgens het CBO (zie *Bijlage 1*).

Werkwijze

Na het bestuderen van de protocollen en de recente literatuur is een conceptrichtlijn opgesteld. De commissie heeft kritisch gekeken naar de beoordeelde literatuur en stellingen en heeft op punten waarover geen eenduidige literatuur is, getracht tot een standpunt te komen.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn bedoeld om richting te geven aan medisch handelen en bevatten expliciete, zoveel mogelijk op evidence gebaseerde aanbevelingen, aangevuld door consensus over onderwerpen waar een tekort aan evidence is. Ze zijn bedoeld om kwalitatief optimale zorg te leveren. Aangezien de evidence gebaseerd is op de gemiddelde patiënt, kan (en moet er soms) op basis van individuele patiëntkenmerken afgeweken worden van de richtlijn. Als van de richtlijn wordt afgeweken, is het raadzaam dit goed beargumenteerd en gedocumenteerd te doen.

1.2 Inleiding

Tubereuze sclerose complex (TSC) is een autosomaal dominant erfelijke aandoening met als kernverschijnsel hamarteuze laesies in onder andere huid, hersenen, nieren, retina, hart en longen. Er is een verhoogd risico op het ontstaan van maligniteiten. De symptomen variëren per patiënt, ook binnen één familie. Daarnaast is er een grote variatie in presentatie per leeftijdsgroep. Sommige symptomen treden vooral op tijdens de kinderleeftijd (cardiale rhabdomyomen, epilepsie), terwijl andere pas later ontstaan en toenemen met de leeftijd. Naast lichamelijke problemen treden er ook vaak problemen op in de cognitieve en sociaal-emotionele ontwikkeling.

De incidentie bij de geboorte wordt geschat op 1:6.000-10.000.^{2,3} De onbekendheid met de aandoening en de variabele en leeftijdsafhankelijke expressie bemoeilijken de diagnostiek. Een tijdige diagnose is van belang voor de behandeling en de psychologische begeleiding van de patiënt en voor de voorlichting over erfelijke aspecten. Twee genen voor tubereuze sclerose complex (*TSC1* en *TSC2*) zijn geïdentificeerd in respectievelijk 1997 en 1993.^{4,5} Een pathogene mutatie in een van deze twee genen, *TSC1* en *TSC2*, veroorzaakt de aandoening. *TSC1* ligt op de lange arm van chromosoom 9 (9q34).⁴ *TSC2*

ligt op de korte arm van chromosoom 16 (16p13).⁵ De genen coderen voor hamartine (*TSC1*) en tuberine (*TSC2*). Deze eiwitten vormen samen een complex dat functioneert als remmer van het intracellulair regelmechanisme voor celgroei en metabolisme. Dit gebeurt door via inactivatie van het eiwit Rheb het 'mammalian target of rapamycine complex 1' (mTORC1)-eiwit te inhiberen.⁶ *TSC1* en *TSC2* zijn tumorsuppressorgenen. Ontregeling van deze mTORC-'pathway' heeft de ontwikkeling van hamartomen tot gevolg in cellen die het normale allel ook verliezen (verlies van heterozygotie). Verlies van een van de *TSC*-genen leidt tot een toename van mTORC1 en een afname van mTORC2. Over de functie van mTORC2 is minder bekend dan over mTORC1. Middelen die ingrijpen op mTORC1 blijken effectief tegen verschillende complicaties van TSC. 'Knock out'-muizen zonder functionerend mTORC2

krijgen verschillende neurologische complicaties, zonder dat een typisch TSC-beeld ontstaat. Het is mogelijk dat mTORC2 ook in enige mate bijdraagt aan het ontstaan van TSC.⁷ Recentelijk is everolimus, een mTORC1-remmer, in Nederland geregistreerd. Everolimus vormt nu bij het cerebraal SEGA en het renale AML een belangrijke optie in de behandeling.

De hier volgende richtlijn geeft eerst de diagnostische criteria en de genetische testen weer. Daarna gaat de richtlijn per vakgebied in op wat er plaats dient te vinden aan follow-up van een TSC-patiënt en wat de behandeling is van de verschillende complicaties. *Bijlage 2* geeft een samenvatting van de orgaangebonden problemen en de aanbevelingen voor follow-up per leeftijdscategorie. Multidisciplinaire behandeling door een team bekend met de diagnose verdient aanbeveling.

Hoofdstuk 2 Diagnostiek

2.1 Diagnostische criteria

In 2013 zijn de diagnostische criteria herzien tijdens de International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference.⁸ Er wordt onderscheid gemaakt tussen definitieve ('definitive') en vermoedelijke ('possible') TSC. De definitieve diagnose kan gesteld worden op basis van het aantonen van een pathogene mutatie, dan wel op basis van de klinische criteria. De diagnostische criteria staan in *Tabel 1*. Voor afbeeldingen van de verschillende (vooral dermatologische) verschijningsvormen van TSC wordt verwezen naar de internationale consensustekst.⁸

2.2 Genetische testen

De twee voornaamste redenen voor het gebruik van genetische testen zijn het bevestigen van de diagnose en screening binnen een familie waarbij een genetische afwijking in het *TSC1*- of *TSC2*-gen is aangetoond. Een van de belangrijkste veranderingen in de diagnostische criteria van 2013 is dat een aangetoonde pathogene mutatie in het *TSC1*- of *TSC2*-gen een onafhankelijk criterium is geworden, waarop de diagnose definitief gesteld kan worden. Dit vergemakkelijkt de diagnose, met name bij jonge kinderen die (nog) niet volledig aan de klinische criteria voldoen. Hiermee kan vroegtijdige follow-up en behandeling ingezet worden. Een pathogene mutatie is een mutatie waarvan is aangetoond dat deze een effect heeft op de eiwitproductie of functie van hamartine en tuberine.^{9,10} De meeste pathogene mutaties zijn te vinden in de Leiden Open Variation Database (www.LOVD.nl/TSC1 en www.LOVD.nl/TSC2).

Het kan voorkomen dat bij een patiënt met een klinisch zekere diagnose de genetische testen geen pathogene mutatie tonen. Het niet vinden van een pathogene mutatie ondanks een klinisch zekere diagnose kan verschillende oorzaken hebben, zoals een nog niet onderkende afwijking in de regulatoire sequenties van de twee thans bekende *TSC*-genen of het bestaan van een of meer andere genen die in zeldzame gevallen ook TSC kunnen veroorzaken. Het ontbreken van een pathogene mutatie beperkt uiteraard de mogelijkheden voor prenatale diagnostiek.

Soms wordt bij een patiënt met een klinisch zekere diagnose geen pathogene mutatie aangetoond, maar wel een sequentieverandering waarvan de klinische betekenis onduidelijk is. De Laboratoriumspecialist Klinische Genetica zal in overleg met de aanvrager het vervolgonderzoek bespreken om meer inzicht te krijgen in het mogelijk pathogene karakter van de aangetoonde sequentieverandering.

Er zijn verschillen tussen patiënten met *TSC1*- en *TSC2*-mutaties als op groepsniveau wordt gekeken. Patiënten met *TSC2*-mutaties hebben dan een significant lagere intelligentie.¹¹ Verschillende mutatiesubtypes hangen samen met de intelligentie binnen de groep met *TSC2*-mutaties. Patiënten met een proximale 'protein truncating' mutatie of een mutatie in het deel dat codeert voor het hamartine-interactiedomein hebben een significant lagere intelligentie dan patiënten met 'missense'-mutaties of 'in-frame'-deleties. Deze eerstgenoemde mutaties leiden tot een niet-productief eiwit, terwijl 'missense'-mutaties of 'in-frame'-deleties

Tabel 1. Gereviseerde diagnostische criteria voor tubereuze sclerose complex 2013.⁸

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. Klinisch diagnostische criteria

Major criteria

1. Hypomelanotische maculae (≥ 3 , ≥ 5 mm diameter)
2. Angiofibromen (≥ 3) of fibreuze voorhoofdsplaque
3. Unguale fibromen (≥ 2)
4. Chagrijnplek
5. Multipele 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

Minor criteria

1. 'Confetti' huidlaesies
2. Dental pits (>3)
3. Intra-orale fibromen (≥ 2)
4. Retinale achromatische spots
5. Meerdere renale cysten
6. Niet-renale hamartomen

De 'definitieve diagnose' wordt gesteld op basis van 2 major criteria of een major criterium in combinatie met ≥ 2 minor criteria.

De 'vermoedelijke diagnose' 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.

leiden tot een eiwit dat waarschijnlijk nog enige functie heeft.¹¹

Omdat vooral bij de zeer jonge kinderen nog niet alle verschijnselen aanwezig hoeven te zijn en sommige afwijkingen vrij specifiek op TSC wijzen, dient men laagdrempelige genetische diagnostiek in te zetten. Bij het voorkomen van cardiale hamartomen of verscheidene typische hypomelanotische maculae dient, als de patiënt (nog) niet voldoet aan de klinische criteria, genetisch onderzoek te worden aangeboden. Als algemene richtlijn kan aangehouden worden dat bij vermoedelijke ('possible') TSC genetische diagnostiek zinvol kan zijn. De beoordeling wanneer genetische testen wel en niet

ingezet worden, dient per patiënt bepaald te worden. Men dient een 'high index of suspicion' aan te houden. Het syndroom van West is bijvoorbeeld niet opgenomen in de criteria, maar 7-13 % van de patiënten met het syndroom van West heeft TSC.¹²⁻¹⁵ Bij patiënten met het syndroom van West dient specifiek naar klinische aanwijzingen voor TSC te worden gezocht en is het bij aanwezigheid van major of minor criteria raadzaam genetische diagnostiek in te zetten.

Indien er een hoge verdenking is op TSC, maar op basis van de klinische criteria de diagnose TSC niet gesteld kan worden bij de indexpatiënt en met DNA-diagnos-

tiek geen mutatie gevonden wordt, dan kan de diagnose TSC nog steeds niet uitgesloten worden, zeker als de indexpatiënt nog jong is en men verwacht dat de patiënt nog meer klinische symptomen kan ontwikkelen. In dat geval kan klinisch lichamelijk en neurologisch onderzoek bij beide ouders nuttig zijn om de diagnose toch aannemelijk te maken in geval van familiair optredende verschijnselen (volgens de diagnostische criteria van *Bijlage 1*). Dit kan helpen bij prenatale counseling bij een kinderwens van de ouders.

Voor het stellen van de diagnose kan de behandelend arts zelf DNA-diagnostiek aanvragen. Daarvoor is 2x7 cc EDTA-bloed van de persoon met TSC nodig (bij zuigelingen kan met minder worden volstaan). Dit wordt samen met de begeleidende klinische en erfelijkheidsinformatie opgestuurd naar het laboratorium voor DNA-diagnostiek in het Erasmus MC. Formulieren met adres kunnen gevonden worden op www.dnadiagnostiek.nl of direct via deze hyperlink: *Formulier TSC1/TSC2*.

Is de diagnose bij een patiënt gesteld middels de diagnostische criteria (dus op basis van genetische testen of de klinische symptomen) geef dan uitleg over het ziektebeeld en de overerving en/of verwijz naar de Centra voor Klinische Genetica. Andere redenen om te verwijzing zijn erfelijkheidsvoorlichting, klinisch en/of genetisch onderzoek van ouders en mogelijkheden van onderzoek tijdens een zwangerschap. Noem hierbij ook het bestaan van de patiëntenvereniging STSN (Stichting Tubereuze Sclerosis Nederland, www.stsn.nl, info@stsn.nl, tel: 06-528 24 660, zie ook: *Wat doet de STSN?*).

Counseling

Genetische diagnostiek en counseling via een verwijzing naar de klinisch geneticus dient aangeboden te worden aan TSC-patiënten die een kinderwens hebben, bij voorkeur voordat er sprake is van een zwangerschap. Daarnaast kan het vaststellen van de diagnose TSC bij niet-gediagnosticeerde ouders met een kind met TSC van belang zijn, om de kans op herhaling vast te stellen en dient genetische counseling bij eerstegraadsfamilieleden aangeboden te worden. In 60-70% van de gevallen is de TSC-mutatie *de novo* ontstaan 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 na de bevruchting ontstaan: de patiënt heeft dan naast normale cellen óók cellen met de TSC-mutatie (mozaïcisme). Indien de mutatie bij de indexpatiënt al bekend is, kan DNA uit bloed van de ouders onderzocht worden op de aanwezigheid van de aandoening. Bij afwezigheid van de mutatie in leukocyten-DNA moet men zich realiseren

dat een kiemcelmozaïek niet uitgesloten is.

Indien ouders geen verschijnselen vertonen, dan blijft er een geringe herhalingskans van 1-2% wegens de mogelijkheid van somatisch/kiemcelmozaïcisme bij een van de ouders.¹⁶ Ook bij ouders zonder verschijnselen moet bij broertjes of zusjes van een TSC-patiënt die klachten of verschijnselen hebben die kunnen passen bij TSC, gedacht worden aan de mogelijkheid van kiemcel- of somatische mozaïcisme bij de ouders. Indien er bij een patiënt zelf sprake is van somatisch mozaïcisme is onderzoek van ouders en broers/zussen van de patiënt niet nodig. Wel is dan de kans voor elk kind van de patiënt zelf tot maximaal 50%; de hoogte hangt samen met de graad van mozaïcisme onder de geslachtscellen, hetgeen niet kan worden bepaald.

Conclusies

Niveau 4

Bij patiënten met een verdenking op TSC die niet voldoen aan de klinische criteria, dient genetische diagnostiek te worden overwogen. Dit geldt voor patiënten met een vermoedelijke TSC volgens de klinische criteria (1 major of 2 minor criteria). Ook bij het syndroom van West met een minor of major criterium dient genetische diagnostiek overwogen te worden.

Niveau 4

Als middels de diagnostische criteria (genetisch en klinisch) de diagnose bij de indexpatiënt niet gesteld kan worden, maar er een reële verdenking is, kan soms bij de ouders de diagnose gesteld worden volgens dezelfde diagnostische criteria.

2.3 Prenatale diagnostiek

De structurele cardiale afwijkingen, die prenataal worden gevonden, zijn een van de meest voorkomende eerste presentaties (na epileptische aanvallen) van TSC.^{17,18} Meestal betreft het een cardiaal rhabdomyoom op de 20-wekenecho.

Als bij prenatale diagnostiek een cardiaal rhabdomyoom op de echo is gevonden, kan middels foetale MRI de diagnose TSC regelmatig al gesteld worden op basis van het voorkomen van subcorticale tubers of subependymale noduli (SEN).¹⁹ Indien er prenataal behoefte is aan een definitieve diagnose, als bijvoorbeeld afbreken van de zwangerschap wordt overwogen (voor 24 weken), is er een indicatie voor een prenatale MRI. Voor de termijn van 24 weken is de kans echter groter dat corticale dysplasie op de MRI wordt gemist. Cardiale follow-up is bij een aangetoond rhabdomyoom tijdens

de zwangerschap en perinataal noodzakelijk. De meeste complicaties van het rhabdomyoom komen voor bij neonaten. Bevallende in een centrum met kindercardiologen met bekendheid met TSC is bij een aangetoond rhabdomyoom altijd noodzakelijk, tenzij in goed overleg met de ouders en een met TSC bekende kindercardioloog anders wordt besloten. Vooral bij 'outflow'-obstructies dient een goede planning plaats te vinden van het beleid na de bevalling. In de neonatale periode is bij kinderen met een rhabdomyoom controle middels echocardiografie en ECG noodzakelijk.

Bij alle neonaten met de diagnose TSC wordt een EEG vervaardigd. Voorlichting aan de ouders over epilepsie is noodzakelijk om een vroege detectie van epilepsie mogelijk te maken. Zie ook *paragraaf 3.1.1*.

Indien een van de ouders de diagnose TSC heeft en er een pathogene mutatie is aangetoond, dan is pre-implantatiediagnostiek te overwegen. De verwijzing voor deze bijzondere diagnostiek loopt via een klinisch geneticus. In Nederland werd deze techniek ten tijde van het schrijven van deze richtlijn alleen in het Maastricht UMC+ toegepast. De IVF-procedure die hiervoor nodig is en de informatieve gesprekken kunnen ook plaatsvinden in het UMC Utrecht of het UMC Groningen. Maken ouders hiervan geen gebruik, dan is een vlokkentest, een vruchtwaterpunctie of prenatale diagnostiek door middel van een echo, door een echo-

Conclusies	
Niveau 3	Bij een middels prenatale echo vastgesteld cardiaal rhabdomyoom kan vroegtijdig de diagnose TSC gesteld worden met een foetale MRI op basis van voorkomen van corticale tubers en SEN, of met een vlokkentest of vruchtwaterpunctie (DNA-analyse <i>TSC1/TSC2</i>).
Niveau 4	Cardiale follow-up bij een prenataal gediagnosticeerd cardiaal rhabdomyoom middels echo is noodzakelijk. Bevallende in een kindercardiologisch centrum bekend met TSC is noodzakelijk. Cardiale follow-up is ook in de neonatale periode noodzakelijk.
Niveau 4	Indien een van de ouders bekend is met TSC en een pathogene mutatie bij de patiënt is aangetoond, dan wordt bij zwangerschapswens pre-implantatiediagnostiek aangeboden. Als hiervan geen gebruik wordt gemaakt of kan worden gemaakt, is prenatale vlokkentest, vruchtwaterpunctie of echografie, met name van het hart, te overwegen.

grafist die ervaring heeft met cardiale rhabdomyomen, te overwegen.

Hoofdstuk 3 Kliniek

In de navolgende paragrafen volgt een beschrijving van de verschillende afwijkingen die ontstaan bij TSC, ingedeeld per vakgebied en/of orgaansysteem.

3.1 Neurologische, psychiatrische en gedragsverschijnselen

De afwijkingen in het centrale zenuwstelsel zijn bij TSC een gevolg van een gestoorde migratie, proliferatie en differentiatie van neuronen en gliale cellen. De germinale matrix in de wand van de zijventrikels produceert normaal gesproken neuronen en gliale cellen uit voorlopercellen. Bij TSC differentieert een deel van deze voorlopercellen niet normaal. Deze abnormale primitieve cellen in de germinale matrix zijn neuroastrocyten, dus zonder duidelijke neuronale of gliale differentiatie. Een deel van deze neuroastrocyten blijft achter in de germinale matrix. Dit zijn de **subependymale noduli (SEN)**, die verkalken en uitpuilen in het lumen van de ventrikels ('candle guttering'). De subependymale noduli zelf ver-

oorzaken geen symptomen, tenzij ze uitgroeien tot een **subependymaal reuscelastrocytoma (SEGA)**. Sommige abnormale neuroastrocyten uit de germinale matrix migreren slechts gedeeltelijk en vormen **heterotopische haarden**. Andere nog onvoldoende gedifferentieerde neuroastrocyten bereiken wel de cortex, maar vormen haarden dysplastische cortex, de **corticale tubers**. De aandoening is genoemd naar deze tubers. De myelinisatie van dendrieten die deel uitmaken van een tuber is verminderd, waardoor zij op de MRI goed zichtbaar zijn, indien de myelinisatie voltooid is. Op de MRI ziet men soms een wig vanaf een SEN door de witte stof naar een corticale tuber, een **migratielijn**, met heterotopische haarden grijze stof in deze wig. Infratentorieel (cerebellum en hersenstam) komen structurele afwijkingen minder frequent voor. Bij TSC komen epilepsie, cognitieve problemen, ontwikkelingsachterstanden, gedragsproblemen en (kinder)psychiatrische stoornissen (zoals autisme, angst- en stemmingsstoornissen), voor. Deze kunnen samenhangen met bovengenoemde structurele afwijkingen, maar dat is niet noodzakelijk.

3.1.1 Epilepsie

Epilepsie is verreweg de meest frequente reden voor het zoeken van medische hulp (bij 80-90% van de TSC-patiënten).^{20,21} Bij het merendeel van deze patiënten begint de epilepsie in het eerste levensjaar. Deze jongste kinderen hebben dan vaak het syndroom van West (salaamkrampen, dat wil zeggen flexie- en/of extensiespasmen in reeksen, knik in de ontwikkeling en het typische EEG-patroon [hypsaritmie]) of focale insulsten. Bij kinderen met TSC en salaamkrampen zijn er vaak focale interictale epileptische afwijkingen op het EEG en is er vaak een niet-volledig typische hypsaritmie (pseudohypsaritmie).²² Van alle kinderen met het syndroom van West heeft 7-13% TSC.^{12,15} Behalve de salaamkrampen en focale insulsten op jonge leeftijd kunnen vrijwel alle andere aanvalsvormen later voorkomen. Soms is een aanval bij koorts (achteraf onterecht geduid als koortsconvulsie) de eerste aanval. Op latere leeftijd kan de epilepsie spontaan verbeteren. Het syndroom van West dient vroegtijdig behandeld te worden, omdat de duur van het aanwezig zijn van aanvallen een grote invloed lijkt te hebben op de ontwikkeling.^{23,24}

Follow-up (zie Bijlage 2)

Er bestaat een relatie tussen tuberload, (het volume van de tubers ten opzichte van het breinvolume) epilepsie en cognitief functioneren.²⁵ De debuutleeftijd van epilepsie blijkt echter de belangrijkste factor te zijn in het ontstaan van stoornissen in de cognitieve ontwikkeling en het gedrag.²⁵ Een snelle en adequate behandeling van aanvallen op jonge leeftijd is daarom geïndiceerd.²⁶ Om deze reden zijn presymptomatische EEG's bij kinderen onder de 24 maanden aan te bevelen. Het verdient aanbeveling het EEG in de eerste 18 maanden met enige regelmaat te herhalen. Er is nog geen evidence over de frequentie hiervan, maar tussen de 4 tot 8 weken lijkt aangewezen. Als er multifocale epileptiforme activiteit op het EEG gevonden wordt voordat er aanvallen zijn, kan overwogen worden op dezelfde wijze te behandelen als bij het syndroom van West.

Als het EEG geen epilepsie toont en de diagnose TSC al bekend is, dan dienen ouders uitleg te krijgen over hoe zij salaamkrampen en andere epileptische aanvallen kunnen herkennen. Hierdoor hoopt men een onnodige vertraging in de behandeling te voorkomen.

Behandeling

Zie ook *Figuur 1* voor de behandeling van de jongste TSC-patiënten met focale epilepsie en salaamkrampen. De epilepsie bij TSC is vaak moeilijk behandel-

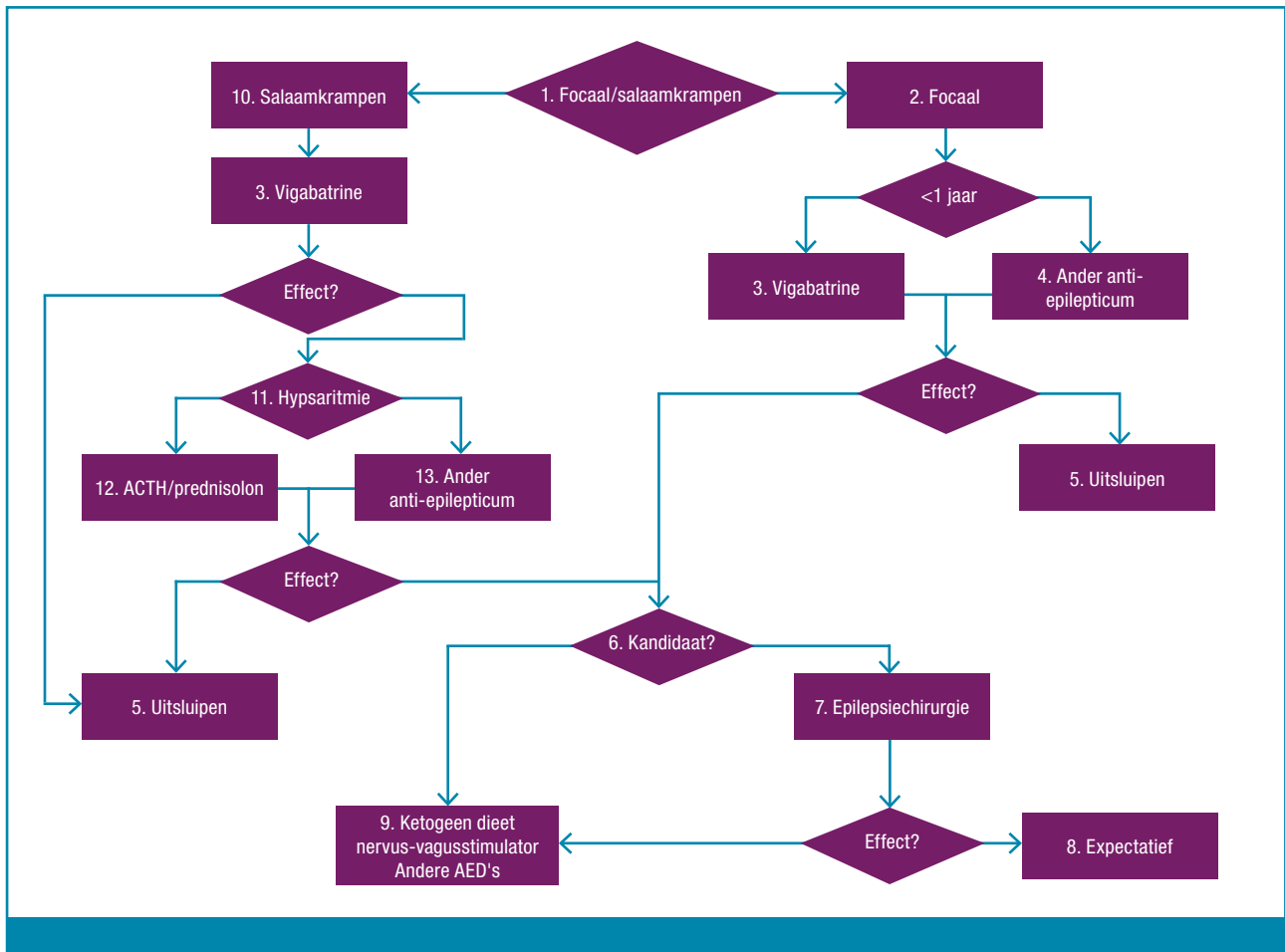
baar. De behandeling is afhankelijk van de leeftijd en het type epilepsie.

Vigabatrine

Diverse publicaties tonen aan dat de effectiviteit van vigabatrine (50-150 mg/kg/24 uur) superieur is boven die van andere middelen.²⁷⁻²⁹ Een Cochrane-review uit 2013 naar de behandeling van salaamkrampen in het algemeen vergelijkt vigabatrine met een hormonale behandeling zoals ACTH en prednisolon en komt op basis van een beperkt aantal goed uitgevoerde gerandomiseerde studies tot de conclusie dat beide therapieën vergelijkbaar zijn. Hormonale therapie bereikt mogelijk sneller een effect en mogelijk bij meer patiënten, maar in het specifieke geval van tubereuze sclerose is er wel een voorkeur voor vigabatrine.³⁰ Er treedt zowel een verbetering op van de aanvalsfrequentie als van het functioneren en het gedrag. De bijwerkingen zijn in het begin vaak slaperigheid, hypotonie, prikkelbaarheid, gewichtstoename en slaapproblemen. Irreversibele perifere gezichtsveldbeperkingen kunnen zich ontwikkelen bij vigabatrine-gebruik. Er is onzekerheid over de frequentie van voorkomen van klinisch relevante perifere gezichtsveldbeperkingen. Bij screening door middel van perimetrie worden bij 25-50% van de gebruikers defecten gevonden. Dit betreffen echter volwassenen zonder tubereuze sclerose.³¹ Het risico op perifere gezichtsvelddefecten is, vooral bij TSC-patiënten, waarschijnlijk veel kleiner dan voorheen werd gedacht. Verder laat een meta-analyse naar vigabatrine-gebruik geen relatie tussen de duur van de behandeling en 'life-time dose' en het risico op perifere gezichtsvelddefecten zien.³² Er zijn dus geen eenduidige getallen over de risico's op gezichtsvelddefecten, maar het risico lijkt kleiner dan aanvankelijk werd aangenomen. Het advies is elke 6 maanden gezichtsveldonderzoek te laten doen door een oogarts die ervaring heeft met kinderen (en eventueel met mensen met een verstandelijke beperking). Een perimetrie volgens Goldman is pas mogelijk bij een cognitieve leeftijd van 9 jaar. De diagnostiek die ingezet wordt bij kinderen waarbij een Goldman nog niet mogelijk is, verschilt per centrum.

Uit dierexperimenteel onderzoek zijn er aanwijzingen dat de retinale toxiciteit van vigabatrine berust op een deficiëntie van taurine.³³ Taurine-suppletie zou een beschermende werking hebben. Er bestaat echter nog onduidelijk over het effect van taurine op de werking van vigabatrine. Het advies is taurine voor te schrijven in de volgende doseringen: <5 jaar 250 mg/dag; 5-12 jaar: 500 mg/dag; >12 jaar 1.000 mg/dag.

Werkingsmechanisme: Via remming afbraak van gam-



Figuur 1. Behandeling van epilepsie bij jonge kinderen.

1. Focale insulten/salaamkrampen onderscheid op basis van kliniek en EEG. **2.** Focale epileptische insulten worden anders behandeld bij kinderen ouder of jonger dan 1 jaar. **3.** Vigabatrine is bij zowel salaamkrampen als bij focale epilepsie bij kinderen onder 1 jaar met TSC het middel van eerste keus. Vigabatrine startdosis 25-50 mg/kg/dag in 2 tot 3 doses elke 2-3 dagen op te hogen tot 100-150 mg/kg/dag. **4.** Behandeling met andere anti-epileptica, door een kinderneuroloog met ervaring op het gebied van epilepsie. **5.** Bij een goed effect worden de anti-epileptica gecontinueerd. Na 1 jaar kan overwogen worden om vigabatrine uit te sluisen, bij andere middelen is dat 2 jaar. **6.** Bij onvoldoende effect van anti-epileptica dient de patiënt verwezen te worden voor beoordeling van de mogelijkheden voor epilepsiechirurgie. Tijdens pre-chirurgische work-up kunnen andere anti-epileptica en het ketogeen dieet uitgeprobeerd worden. **7.** Na pre-chirurgische work-up worden patiënten beoordeeld door de Landelijke Werkgroep Epilepsiechirurgie. **8.** Expectatief. **9.** Alternatieven zijn op volgorde van toepassen: 1. het ketogeen dieet. 2. de nervus-vagusstimulator. 3. andere anti-epileptica. Hiervoor dient een kinderneuroloog met ervaring op epilepsiegebied geconsulteerd te worden. **10.** Salaamkrampen kenmerken zich door symmetrische (of soms asymmetrische) flexie (of soms extensie) van hoofd, armen en benen. **11.** Hypsaritmie (hoog gevolteerde pieken en golven gevolgd door electrodecrementies (afvlakken van het EEG)) in een ongeorganiseerde achtergrond of pseudohypsaritmie. **12.** ACTH of prednisolon wordt vaker ingezet bij het syndroom van West (salaamkrampen in combinatie met hypsaritmie en stagnatie in de ontwikkeling) op basis van andere oorzaken. **13.** Alvorens over te gaan tot eventuele epilepsiechirurgie wordt nog een ander anti-epilepticum geprobeerd. Valproaat, topiramaat of levetiracetam zijn goede opties.

ma-aminoboterzuur (GABA), uitscheiding voornamelijk via de urine.

Dosis: Vigabatrine startdosis 25-50 mg/kg/dag in 2 tot 3 doses elke 2-3 dagen op te hogen tot 100-150 mg/kg/dag

Contra-indicaties: bij retinopathie en glaucoom is viga-

batrine wegens grotere kans op visusverlies relatief gecontra-indiceerd.

Interacties: Beïnvloedt de spiegel van fenytoïne, met tot 20% lagere spiegels hiervan.

Bijwerkingen: meest belangrijk: perifeer gezichtsveldverlies (zie bovenstaande discussie).

Corticosteroiden/ACTH

Adrenocorticotroop hormoon (ACTH) of prednisolon zijn bij het syndroom van West in het kader van TSC de tweede keus van behandeling.

Andere anti-epileptica

Bij andere aanvalstypen komen dezelfde anti-epileptica in aanmerking als bij patiënten zonder TSC. Indien mogelijk heeft monotherapie de voorkeur. Een groot deel van de patiënten blijkt echter farmacoresistent. In een cohort van 292 TSC-patiënten bleek zelfs 62,5% van de patiënten refractaire epilepsie te hebben.²¹

Epilepsiechirurgie

Epilepsiechirurgie is de beste optie als anti-epileptica niet effectief zijn of gepaard gaan met onacceptabele bijwerkingen. Wanneer twee anti-epileptica gefaald hebben, is de kans op respons op een volgend middel klein en moet worden overwogen of de patiënt een kandidaat is voor epilepsiechirurgie. Epilepsiechirurgie heeft een hoog succespercentage en gezien de ongunstige invloed van moeilijk behandelbare epilepsie op ontwikkeling en cognitie, dient verwijzing van mogelijk geschikte kandidaten niet onnodig uitgesteld te worden. Er is een drietal series gepubliceerd waarbij de meerderheid van de patiënten epilepsiereductie heeft.³⁴⁻³⁶ In een systematische review wordt bij goed geselecteerde patiënten door 55-60% aanvalsvrijheid bereikt.³⁷ Tijdens de work-up voor chirurgie kunnen andere medicamenten en het ketogene dieet uitgeprobeerd worden. Slechts een selecte groep patiënten wordt uiteindelijk voor chirurgie geaccepteerd. Voor het in kaart brengen van de mogelijkheid tot epilepsiechirurgie kunnen kinderen verwezen worden naar de afdeling Kinderneurologie van het UMC Utrecht en volwassenen naar het UMC Utrecht of de epilepsiecentra die samenwerken met respectievelijk het VUmc en Maastricht UMC+. Patiënten die in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie worden besproken in de Landelijke Werkgroep Epilepsiechirurgie in het UMC Utrecht.

Ketogeen dieet

Als anti-epileptica niet voldoende aanvalsreductie of onacceptabele bijwerkingen geven, is het ketogene dieet een goede optie. Het kan ook gestart worden tijdens de work-up voor epilepsiechirurgie of als epilepsiechirurgie niet mogelijk is. Het dieet bevat weinig koolhydraten, veel vetten en adequate hoeveelheden eiwit. Het exacte werkingsmechanisme is onbekend. Het kan zowel ingezet worden bij generaliseerde (waaronder het syndroom van West) als partiële epilepsie. Het klassieke ketogene

dieet en het 'medium chain' triglyceriden (MCT)-dieet is met succes toegepast bij TSC-patiënten.^{38,39} Een gemodificeerd ketogeen dieet, laag-glycemische indextherapie (LGIT), wordt bij andere oorzaken van epilepsie steeds vaker toegepast. Het is populair omdat het makkelijker is toe te passen en beter wordt verdragen. Dit dieet is ook met succes bij TSC toegepast, zij het met iets minder goede resultaten dan het traditionele dieet.⁴⁰ De keuze voor het dieet dient aan de individuele situatie te worden aangepast.

Goede uitleg en begeleiding samen met gemotiveerde ouders zijn noodzakelijk om het dieet een goede kans van slagen te geven. Het ketogene dieet vervangt anti-epileptica-gebruik meestal niet. Ervaring met het ketogene dieet is er in de epilepsiecentra van SEIN en Kempenhaege, het Wilhelmina Kinderziekenhuis (UMC Utrecht) en in het Sophia Kinderziekenhuis (Erasmus MC). Ouders kunnen verwezen worden naar de website www.ketokids.nl voor informatie over het dieet.

Nervus-vagusstimulator

Voor patiënten die farmacoresistent zijn en niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie (bijvoorbeeld doordat er meerdere epilepsiefoci zijn) kan de nervus-vagusstimulator (NVS) uitkomst bieden. Er zijn 2 retrospectieve series. In de serie van Elliot werd bij 82% (9 van de 11) van de patiënten meer dan 67% reductie in aanvallen gezien en in de serie van Zamponi werd bij 72% (8 van de 11) meer dan 50% reductie in aanvallen gezien.^{41,42} Een NVS geeft slechts zelden de eindoplossing. Een combinatie met medicatie of het ketogeen dieet is vaak nodig. Het effect is vaak pas maximaal na vele maanden en de kans op langdurige aanvalsvrijheid is klein. Is NVS niet effectief, dan wordt wegens kans op beschadiging van de nervus vagus deze niet altijd verwijderd. De levensduur van de batterij is afhankelijk van de instellingen 4-8 jaar. Hierna kan bij succesvolle toepassing de batterij worden vervangen. NVS worden geïmplant in diverse centra in Nederland. De NVS vormt voor een 1,5 Tesla-MRI van de hersenen, indien de juiste protocollen worden gevolgd, in ieder geval geen beperking. Een MRI van de thorax vormt wel een probleem.

mTORC1-remmers

De gegevens over de effectiviteit van mTORC1-remmers bij epilepsie zijn niet conclusief. Twee studies naar het effect van everolimus op SEGA hadden als secundair eindpunt de aanvalscontrole.^{43,44} In de EXIST-1-studie (een placebogecontroleerde fase III-studie naar het effect van everolimus op SEGA) is epilepsie als secundaire

uitkomstmaat gebruikt. Hierbij werd geen significante reductie in aanvallen waargenomen. Een grote meerderheid van deze patiënten had echter bij aanvang al geen klinisch zichtbare aanvallen, wat het moeilijker maakt om een reductie aan te tonen. De tweede studie is een open-label fase II-studie bij 28 patiënten, die na 6 maanden een significante reductie van epileptische activiteit op een 24-uurs EEG toonden. Slechts weinig patiënten hadden echter klinisch zichtbare aanvallen. Er zijn grote verschillen tussen beide studies in populatiegrootte, studieopzet en waarschijnlijk ook in behandeling met anti-epileptica. De enige prospectieve studie met als primair eindpunt epilepsiereductie is verricht bij 20 patiënten gedurende slechts 12 weken en was open-label. Hierbij werd een 50% vermindering van de aanvallen bij 12 van de 20 patiënten gerapporteerd (niet significant) en er waren 3 partiële responders (tussen 25 en 50% vermindering van aanvallen). Er was een totale reductie in aanvallen bij 17 van de 20 patiënten met een mediane reductie van 73%. De frequentie van epileptische activiteit was ook verminderd op een 23-uurs EEG.⁴⁵ De gegevens zijn veelbelovend, maar het betreft slechts 1 open-labelstudie zonder controlegroep. Het voorschrijven van everolimus ter behandeling van epilepsie wordt ten tijde van het opstellen van deze richtlijn geadviseerd om alleen in studieverband te doen. Ten tijde van het opstellen van deze richtlijn loopt een aantal studies naar de werkzaamheid en veiligheid van mTORC1-remming bij moeilijk behandelbare partiële epilepsie bij patiënten met TSC.

Epilepsie en vaccinaties

Vaccinatie tegen kinkhoest werd in de jaren 90 van de vorige eeuw ontraden. Tegenwoordig stelt men dat er geen relatie is tussen de immunisatie en de ernst van de neurologische symptomen.⁴⁶⁻⁵⁰

Conclusies	
Niveau 2	Vigabatrine: is het middel van eerste keus bij focale en gegeneraliseerde (syndroom van West) epilepsie onder de leeftijd van 24 maanden.
Niveau 4	Gezichtsveldonderzoek: dient wegens mogelijke gezichtsvelddefecten iedere 6 maanden door een met deze patiënten ervaren oogarts gedaan te worden.
Niveau 4	Adrenocorticotroop hormoon (ACTH) of prednisolon: kan bij het syndroom van West gebruikt worden als vigabatrine faalt en vormt de tweedelijnsbehandeling van salaamkrampen bij TSC.

Niveau 3	Ketogeen dieet: als anti-epileptica niet werken of onacceptabele bijwerkingen geven, is het ketogeen dieet een goede optie. Gestart wordt tijdens de work-up voor epilepsiechirurgie of als epilepsiechirurgie niet mogelijk is.
Niveau 3	Epilepsiechirurgie: moet overwogen worden als meerdere anti-epileptica falen. Tijdens de work-up kan het ketogeen dieet of een ander medicament geprobeerd worden.
Niveau 3	Nervus-vagusstimulator: is te overwegen als anti-epileptica en het ketogeen dieet niet effectief zijn of onacceptabele bijwerkingen geven en patiënten niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie. Een NVS leidt slechts zelden tot langdurige aanvalsvrijheid en wordt zelden als monotherapie toegepast.
Niveau 3	mTORC1-remmers: de gegevens over de effectiviteit van everolimus bij epilepsie zijn niet conclusief. Het gebruik van everolimus bij epilepsie dient alleen plaats te vinden in studieverband.

Zoektermen	
Vragen	Wat is de beste behandeling van epilepsie bij TSC?
Zoektermen	Tuberous sclerosis complex (Mesh), epilepsy
Subtermen	Treatment 5, antiepileptics 1, vagus nerve stimulation 0, epilepsy surgery 0, ketogenic diet 5 (geen begindatum), everolimus 0, sirolimus 0, mTORC1 inhibitor 0, pertussis (na 2007) 0

3.1.2 Cognitieve problemen

Cognitieve problemen komen zeer frequent voor bij TSC-patiënten.⁵¹⁻⁵³ Het heeft een grote impact op de kwaliteit van leven. Toch is er veel minder aandacht voor deze problematiek en voor psychiatrische en gedragsproblematiek dan voor andere TSC-gerelateerde problemen.

Bijna de helft van de patiënten met TSC heeft een intelligentiequotiënt (IQ) in de beneden gemiddelde range (<70), waarbij patiënten met een *TSC2*-mutatie vaak ernstiger zijn aangedaan dan patiënten met een *TSC1*-mutatie.¹¹ Bij circa 30% van de TSC-patiënten is er een geschat IQ <21.⁵⁴ Ook als er sprake is van een IQ in de normale range, scoren TSC-patiënten gemiddeld 12 punten lager dan niet-aangedane broers en zussen.⁵⁴ Problematische aandachts- en executieve functieproblemen komen verreweg het meeste voor, ook bij kinde-

ren met een IQ in de normale range (gerapporteerd bij tot 2/3 van de patiënten met een normaal IQ).⁵¹ Taalstoornissen, geheugenstoornissen en visueel ruimtelijke stoornissen komen ook veelvuldig voor.⁵¹ Een groot deel van de TSC-kinderen is niet in staat tot het volgen van regulier onderwijs. Ernstig refractaire epilepsie en het syndroom van West zijn sterk gecorreleerd met cognitieve problemen, maar er is geen één-op-één-relatie.⁵⁴⁻⁵⁶

Follow-up diagnostiek

Zie de follow-up in *paragraaf 3.1.4*.

3.1.3 Slaapstoornissen

De slaapstoornissen zijn weinig specifiek en bestaan uit 's nachts frequent ontwaken, vroeg ontwaken en slapigheid overdag. Nachtelijke epileptische aanvallen kunnen mede een oorzaak zijn van slaapproblemen. In een vragenlijstonderzoek bij 300 TSC-patiënten werden inslaapproblemen en nachtelijk ontwaken gevonden bij ongeveer 60% van de patiënten.⁵⁷ Slaapproblemen kunnen mede leiden tot leer- en gedragsproblemen overdag. Kinderen met bijkomende kenmerken van ADHD slapen vaak laat in en ontwaken vroeg; waarschijnlijk speelt medicatie zoals methylfenidaat hierin ook een rol. Kinderen met TSC kunnen, naast maatregelen die de slaaphygiëne verbeteren, baat hebben bij melatonine.⁵⁸⁻⁶⁰ De doses die in de verschillende studies worden toegepast, verschillen enorm; de voorkeur van de auteurs gaat op basis van ervaring uit naar 1-3 mg, afhankelijk van de leeftijd, 1-2 uur voor het slapengaan.

Conclusie	
Niveau 2	Bij kinderen met TSC komen zeer frequent slaapstoornissen voor. Zij kunnen baat hebben bij melatonine 1-3 mg, afhankelijk van de leeftijd, 1-2 uur voor het slapengaan ('level of evidence' voor de dosis niveau 4).

3.1.4 Gedragsproblemen en (kinder-)psychiatrische stoornissen

Gedragsproblemen en (kinder)psychiatrische stoornissen komen bij een meerderheid van de TSC-patiënten voor. 'Attention-deficit hyperactivity disorder' (ADHD) en autisme-spectrumstoornissen (ASS) worden vaak al gezien op de kinderleeftijd. Vanaf de puberteit kunnen ook stemmings- en angststoornissen op de voorgrond staan. Bij meer dan 50% van de kinderen met TSC komen gedragsproblemen voor, zoals oppositioneel gedrag, rigiditeit, repetitief gedrag, onrust, impulsiviteit

en stemmingswisselingen. Bij kinderen met verstandelijke beperkingen is dit 60-70%, terwijl dit bij kinderen met een intellect binnen het normale spectrum 20-30% is.^{55,61,62} Dit is nog steeds tot 10-maal vaker dan in de normale populatie.⁵¹

Zowel ADHD als autisme-spectrumstoornissen komen voor bij ongeveer 50% van de kinderen met TSC.^{55,61} Autisme komt voor bij 60% van de TSC-kinderen met een verstandelijke beperking ten opzichte van 6% van de TSC-kinderen met een normaal intellect.⁵¹ Stemmings- en angststoornissen worden minder vaak bij deze kinderen gediagnosticeerd. Angststoornissen worden echter beschreven bij 45% en stemmingsstoornissen bij 50% van de volwassen TSC-patiënten.⁵¹

'TSC Associated Neuropsychiatric Disorders' (TAND)-screening is de nieuw voorgestelde methode om veel bij TSC voorkomende leer- en gedragsproblemen/psychiatrische symptomen te inventariseren.⁶³ Hieronder vallen onder andere angst, somberheid, agressie, driftbuien, slaapstoornissen, leerproblemen en symptomen die deel uitmaken van classificaties zoals ADHD, ASS, depressie of angststoornissen.

Follow-up diagnostiek (zie Bijlage 2)

Screening naar TAND dient elk jaar plaats te vinden. Er is een Nederlandse vertaling van de TAND-vragenlijst ontwikkeld en gevalideerd. Deze Nederlandse versie van de checklist is te vinden via <http://nvavg.nl/wp-content/uploads/2014/11/2014-11-10-TSC-vragenlijst.pdf>. Er bestaat internationale consensus over deze lijst en er is enige evidence om gebruik van de lijst te ondersteunen (zie www.tsalliance.org).^{64,65} De checklist kan in 10 minuten tijdens follow-up polibezoek een aanwijzing geven of verder onderzoek noodzakelijk is. Het doel van deze checklist is om het consult te faciliteren; het is geen diagnostisch instrument. Bij acuut optreden van veranderingen in gedrag of functioneren dient altijd in eerste instantie gedacht te worden aan een onderliggende lichamelijke oorzaak, zoals SEGA, epilepsie, verslechtering van de nierfunctie of gebruik van medicatie. Onderzoek dient dan plaats te vinden om een onderliggende oorzaak te achterhalen.

Gestructureerde follow-up van gedrag en cognitief, sociaal en emotioneel functioneren dient in iedere leeftijdsgroep (0-3 jaar, 3-6 jaar, 6-9 jaar, 12-16 jaar en 18-25 jaar) minimaal eenmaal te worden uitgevoerd door een multidisciplinair team van experts, waar ook een gezondheidszorg (gz)-psycholoog en een (kinder- en jeugd)psychiater deel van uitmaken. Hierbij is het van belang om gebruik te maken van gestandaardiseerde instrumenten voor het observeren en testen van de ont-

wikkeling, maar ook semi-gestandaardiseerde observatie van (sociaal) gedrag om ontwikkelingsstoornissen en andere psychiatrische stoornissen tijdig op te sporen en te kunnen behandelen. Bij kinderen en jongeren met een IQ in de gemiddelde range is het ook van belang om executieve en aandachtsfuncties te evalueren.⁵¹ Na de leeftijd van 25 jaar vindt uitgebreid onderzoek momenteel alleen plaats op indicatie.

Behandeling

Problemen die naar voren komen tijdens screening van TAND of tijdens uitgebreide screening naar ontwikkelingsstoornissen worden zo nodig, na zorgvuldige diagnostiek, behandeld door een team van bijvoorbeeld gz-psychologen, ontwikkelingspsychologen of orthopedagogen. Bij voorkomende problemen kan een consult van een psycholoog of kinderpsychiater die ervaring heeft met ontwikkelingsstoornissen zoals autisme en/of ADHD geïndiceerd zijn. Dit kan via zogenoemde autismeteams of ADHD-teams die aan de GGZ verbonden zijn en/of het Expertisecentrum voor TSC (zoals in het Erasmus MC). Voor patiënten met een tevens aanwezige verstandelijke beperking is verwijzing naar een arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG) aanbevolen. Een AVG is meestal verbonden aan een instelling met beschikking over ervaren orthopedagogen of gedragswetenschappers. Er kan bijvoorbeeld observatie en begeleiding thuis worden opgestart (praktische pedagogische gezinsbegeleiding, PPG). Bij complexe problematiek waarbij andere behandeling niet voldoende oplevert, kan ook via het Centrum voor Consultatie en Expertise (CCE; zie ook *paragraaf 3.1.5*) hulp worden geboden. Er zijn weinig goed uitgevoerde onderzoeken naar de optimale therapie bij verschillende gedragsproblemen. Het heeft daarom de voorkeur een expert te raadplegen. De begeleiding en behandeling omvatten dan ook de gebruikelijke therapieën bij aandoeningen als ADHD, slaapstoornissen en autisme bij patiënten zonder TSC. De gedragsproblemen vereisen meestal een multidisciplinaire aanpak en medicamenteuze ondersteuning kan hierbij gewenst zijn. Verbetering van concentratie overdag en vermindering van hyperactiviteit kunnen bereikt worden met medicatie als methylfenidaat. Ook voor ander probleemgedrag kan medicatie ingezet worden om symptomen te verminderen, indien dit niet met gedragstherapeutische maatregelen bereikt kan worden of ernstig belemmerend is voor de ontwikkeling. Anti-epileptica kunnen ook gedragsstoornissen veroorzaken of bestaande gedragsstoornissen verergeren (voornamelijk levetiracetam). Er is momenteel geen bewijs voor het gebruik van mTORC1-remmers bij TAND. Er lopen

nog studies naar het effect van mTORC1-remmers op TAND.⁶⁶

Conclusies

Niveau 4 Screening naar 'Tuberous Sclerosis Associated Neurological Disorder' (TAND) (middels de Nederlandse TAND-screeninglijst) dient elk jaar plaats te vinden. Uitgebreide psychiatrische follow-up dient in iedere leeftijdsfase (0-3 jaar, 3-6 jaar, 6-9 jaar, 12-16 jaar en 18-25 jaar) eenmaal te worden uitgevoerd door een team van experts.

Niveau 4 Bij acuut optreden of veranderingen van TAND dient een onderliggende behandelbare oorzaak (epilepsie, SEGA, etc.) overwogen en uitgesloten te worden.

Niveau 4 Er zijn weinig goed uitgevoerde onderzoeken naar de optimale therapie bij verschillende TAND. De behandeling volgt dan ook de gebruikelijke therapieën bij aandoeningen als ADHD, slaapstoornissen en autisme bij patiënten zonder TSC.

Zoektermen

Vragen	1. Wat is de beste behandeling van psychiatrische aandoeningen bij kinderen met TSC (TAND)? 2. Is de behandeling van slaapstoornissen met melatonine bij TSC effectief?
Zoektermen	TSC (Mesh) AND
Subtermen	Psychiatry, treatment 0, autism 2, ADHD 0, mTORC1, everolimus AND psychiatry 0, sirolimus AND psychiatry 0

3.1.5 Psychosociale aspecten en begeleiding

Ouders van een kind met TSC gaan meestal een onzekere toekomst tegemoet. Dikwijls wordt een kind al behandeld voor een symptoom van TSC, zoals epilepsie al dan niet met verstandelijke beperking, voordat de diagnose TSC gesteld is. Een zo vroeg mogelijk gestelde diagnose is van belang, omdat ondersteuning en begeleiding vanaf een vroeg stadium wenselijk is. Beperkte bekendheid in de eerste lijn met de diagnose kan voor onbegrip en moeilijkheden zorgen. Er is een informatiefolder voor huisartsen die door de ouders of behandelend specialist aan de huisarts overhandigd kan worden (www.stsn.nl/contactblad/TubereuzeScleroseComplex-Huisartsen_2013.pdf). Ook is er een zeer verhelderende

DVD voor familieleden, vrienden en school beschikbaar via de STSN.

Als het kind een ontwikkelingsachterstand en/of een verstandelijke beperking heeft, kunnen ouders zich melden bij MEE (www.mee.nl). In sommige regio's verloopt de zorgtoeleiding bij mensen boven de 18 jaar niet meer via MEE. Met de komst van de nieuwe Zorgwet, Jeugdwet en de Wet langdurige zorg loopt dit dan via de gemeentelijke voorzieningen zoals (sociale) wijkteams en/of het CIG. MEE geeft ondersteuning aan mensen met een lichamelijke en/of verstandelijke handicap of chronische ziekte. Het ondersteunt ook volwassenen met een verstandelijke beperking en hun ouders en eventuele kinderen. MEE bemiddelt ook bij het verkrijgen van voorzieningen en plaatsing in instellingen. Er kan eveneens hulp geboden worden bij het verwerken van het hebben van een kind of broer of zus met een aandoening als TSC. Bij gedragsproblemen kan via een ggz-instelling of een instelling voor verstandelijke beperking praktisch pedagogische gezinsbegeleiding (PPG) of 'video home training' gestart worden. Belangrijk onderdeel van de begeleiding is het zoeken naar optimale ontwikkelingsmogelijkheden van het kind. Naarmate een kind ouder wordt, is er begeleiding bij de keuze voor therapieën thuis, een peuterrevalidatiegroep, ambulante begeleiding in regulier onderwijs, speciaal onderwijs, dagvoorziening, logeren en/of een geschikte 24-uursvoorziening. Bij leer- en gedragsproblemen kunnen kinderen met epilepsie begeleid worden door de Dienst Ambulante Begeleiding van de epilepsiecentra. Deze adviseren leerkrachten in het basisonderwijs. In het voortgezet onderwijs richt de begeleiding zich meer op de leerling zelf. Kinderen met een motorische beperking moeten verwezen worden naar de kinderrevalidatiearts. Bij jonge kinderen met een motorische achterstand wordt starten met kinderfysiotherapie aanbevolen.

Sinds 2003 is in Nederland een TSC-expertiseteam actief. Het team richt zich met name op ernstige problemen en psychosociale gevolgen van TSC bij patiënten met een verstandelijke beperking. 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 CCE's die in 5 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).

Omdat door de veelheid aan instanties ouders en hulp-

verleners soms door de bomen het bos niet meer zien, is de integrale vroeghulp in het leven geroepen. Deze organisatie integreert verschillende instanties zoals MEE, kinderrevalidatie en kinderdagcentra om geïntegreerde zorg te leveren (www.integralevroeghulp.nl).

Per 1 augustus 2014 is de Wet passend onderwijs ingegaan en is hiermee de leerlinggebonden financiering (rugzakje) vervallen. Elke school heeft nu zorgplicht en moet voor een kind met een ontwikkelingsachterstand extra begeleiding bieden (en financieren) en als dat niet voldoende is met ouders samen zoeken naar speciaal onderwijs. Er is geen regionale indicatiestelling meer nodig; verwijzing vindt plaats binnen regionale Samenwerkingsverbanden (SWV).

Per 1 januari 2015 is de AWBZ en daarmee het Centrum voor Indicatiestelling (CIZ) opgeheven. Een deel van de zorg is overgegaan in een afgeslankte Wet langdurige zorg (Wlz), Begeleiding en zorg thuis is toegevoegd aan de al bestaande Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo). Het persoonsgebonden budget (pgb) blijft bestaan, maar kan afhankelijk van het soort zorg zowel onder de Wmo, Wlz als de zorgverzekeraar komen te vallen. De begeleiding van gedragsproblematiek valt nu onder de Jeugdwet en verpleegkundige zorg valt onder de Zorgverzekeringswet. De coördinatie van de Wlz, Wmo en de Jeugdwet ligt bij de gemeente, die hiervoor wijkteams heeft opgericht. In veel gemeenten valt MEE voortaan onder de gemeente, in sommige gemeenten is MEE opgeheven en heeft het wijkteam de zorg overgenomen.

Handige websites voor meer informatie zijn:

www.rijksoverheid.nl, www.hoeverandertmijnzorg.nl, www.persaldo.nl en www.passendonderwijs.nl.

Conclusies

Niveau 4

Als het kind een ontwikkelingsachterstand en/of een verstandelijke beperking heeft, moeten ouders verwezen worden naar het eigen wijkteam van hun eigen gemeente. De organisatie verschilt per gemeente.

Niveau 4

Via de Centra voor Consultatie en Expertise (CCE) die in 5 regio's in Nederland werkzaam zijn, kan men een verzoek doen tot ondersteuning bij psychosociale problemen door het TSC-expertiseteam als andere opties niet voldoende zijn.

3.1.6 Subependymaal reusclastrocytoom (SEGA) en subependymale nodulus (SEN)

Het subependymaal reusclastrocytoom (SEGA) is een benigne tumor die ontstaat in de eerste of de tweede decade uit een subependymale nodulus (SEN). De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 13 jaar (spreiding 1-31 jaar). Tot 20% van de patiënten ontwikkelt een SEGA in het leven.⁶⁷⁻⁶⁹ Door de lokalisatie bij het foramen van Monro, of soms bij het aquaduct, kan een obstructieve hydrocefalus ontstaan. De symptomen zijn tekenen van intracranieële drukverhoging, te weten hoofdpijn, braken, sufheid, gedragsverandering, ataxie en/of visusdaling. Andere symptomen zijn gerelateerd aan lokale druk (epilepsie of uitval) en zijn afhankelijk van de lokalisatie.

De differentiatie tussen een SEN en een SEGA is op basis van beeldvorming of pathologisch onderzoek niet te maken. De International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference 2012 heeft de volgende definitie voor het SEGA opgesteld: een laesie in de caudothalamische groeve met een doorsnede >1 cm, of een subependymale laesie op een willekeurige locatie, welke groei laat zien op opeenvolgende beeldvorming, onafhankelijk van de grootte. Meestal, maar niet altijd, is er aankleuring; zie *paragraaf 3.8* voor de radiologische kenmerken.⁷⁰ Pathologisch zijn een SEN en SEGA eigenlijk niet van elkaar te onderscheiden. Een SEGA verschilt van een SEN alleen door een licht verhoogde mitose-index en polymorfisme; deze aandoeningen lopen in elkaar over.^{71,72}

Follow-up diagnostiek (zie Bijlage 2)

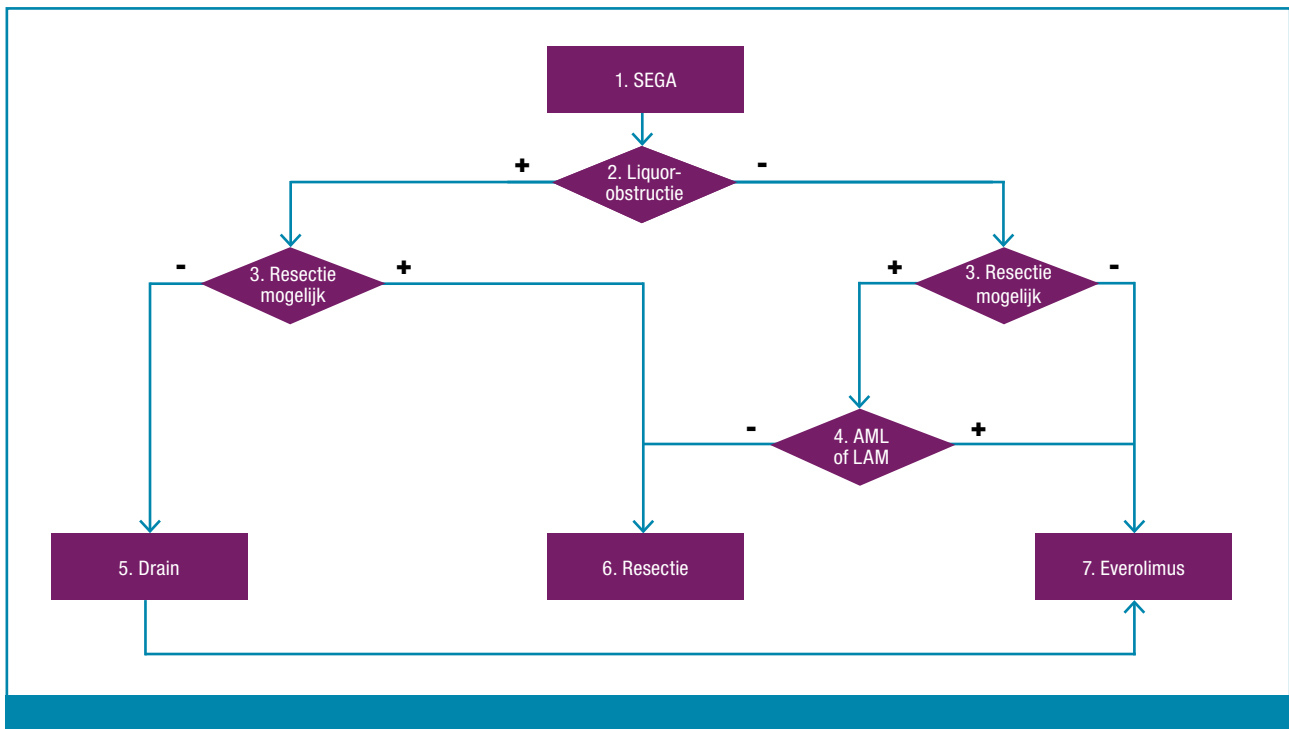
Vroege detectie en behandeling van een SEGA is geassocieerd met een betere uitkomst.⁷³ Patiënten met een SEN en zonder SEGA dienen iedere 2-3 jaar een MRI-scan te ondergaan ter follow-up. Is er bij een eerste MRI geen SEN, dan ontstaat er ook geen SEGA. Beeldvorming tot 25 jaar is afdoende als er geen groei plaatsvindt van de SEN. In andere gevallen dient er ook bij volwassen patiënten follow-up middels MRI plaats te vinden. Is er sprake van een groeiende SEGA, dan dient er afhankelijk van de grootte en de klachten follow-up plaats te vinden. Indien er geen klachten zijn, kan meestal worden volstaan met een 6-maandelijkse MRI. Een verstandelijke beperking en jonge leeftijd maken het moeilijker om te varen op de kliniek. Patiënten die jonger zijn en/of verstandelijk beperkt zullen vaker gescand moeten worden dan oudere patiënten zonder verstandelijke beperking. Wegens de stralingsbelasting wordt niet gekozen voor CT.

Behandeling

Voor de behandeling zie *Figuur 2*, de hieronder volgende tekst over everolimus en de SmPC-tekst met productinformatie over everolimus (www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002311/WC500112238.pdf). Bij acuut symptomatische SEGAs (vanwege druk of hydrocefalus) bestaat de behandeling uit resectie. Wanneer resectie niet mogelijk is en de klachten worden veroorzaakt door een hydrocefalus is er een indicatie voor het plaatsen van een ventrikeldrain.

Bij een groeiende, maar asymptomatische SEGA is zowel chirurgie als behandeling met mTORC1-remmers effectief gebleken.^{74,75} Er is geen directe vergelijkende studie tussen de mTORC1-remmers sirolimus en everolimus gedaan. Everolimus is door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de European Medical Agency (EMA) goedgekeurd voor de behandeling van het SEGA bij kinderen en volwassenen indien chirurgie niet mogelijk is of als de verwachting is dat chirurgie een onacceptabel hoog risico heeft op complicaties. Dit is gebaseerd op de EXIST-1-studie, een placebogecontroleerde fase III-studie. Aan deze studie namen 117 patiënten deel (78 patiënten in de everolimus- en 39 patiënten in de placebogroep). Everolimus werd getitreerd op basis van bloedspiegels. Na 12 weken had 35% van de patiënten behandeld met everolimus >50% reductie in volume van het SEGA versus 0% in de placebogroep ($p < 0,001$). Na 24 weken had 42% van de patiënten met everolimus >50% reductie in het volume van het SEGA versus 3% in de placebogroep en respectievelijk 78% en 15% hadden een 30% reductie in het SEGA-volume. Er werd geen progressie van het SEGA-volume gezien in de everolimus-groep.⁴³ Everolimus is een bewezen effectieve behandeling om de groei van het SEGA te remmen.^{43,44,76}

Het effect van mTORC1-remmers lijkt gerelateerd aan een continue behandeling, waarbij hernieuwde groei van SEGAs waarschijnlijk is als het middel gestopt wordt.⁷⁶⁻⁷⁹ In deze studies is gekeken naar sirolimus, maar het is zeer aannemelijk dat dit ook geldt voor everolimus. Langetermijnfollow-up tot een mediane duur van 45,7 maanden toonde een aanhoudende werkzaamheid. Bijwerkingen zijn frequent maar meestal mild: verhoogd infectierisico, stomatitis en een verhoogd cholesterol.^{43,76,80} Zie hiervoor ook de SmPC-tekst van everolimus. Ernstige bijwerkingen (graad 3 of 4) kwamen in de EXIST-1-studie voor bij 33% van de met everolimus behandelde patiënten ten opzichte van 23% in de placebogroep.⁴³ Het effect op de lange termijn bij aanvang van therapie op jonge leeftijd is niet bekend.



Figuur 2. Behandeling bij het SEGA.

1. SEGA: middels MRI bewezen (groei of >1 cm). **2.** Beoordeling van MRI/CT op hydrocefalus. **3.** Resectie mogelijk: is totale resectie te verwachten? Enkele laesie? Risico operatie en anesthesie? (Denk ook aan risico op post operatieve complicaties zoals visusstoomnis of geheugenstoornis als beide fornices betrokken zijn.) **4.** Bijkomende TSC-pathologie zoals AML, waarbij gezien grootte of uitgebreidheid ook binnen afzienbare tijd everolimus geïndiceerd is. Angiofibromen en andere huidafwijkingen reageren ook (zie: *paragraaf 3.4*). Overweeg of deze 2 andere complicaties van TSC een reden zijn om voor everolimus te kiezen i.p.v. resectie. **5.** Drainage is alleen nodig indien resectie bij obstructieve hydrocefalus niet mogelijk is. Alsnog kan behandeling met everolimus volgen. **6.** Resectie: indien totale resectie mogelijk is zijn recidieven zeldzaam. **7.** Behandeling middels everolimus, afhankelijk van lichaamsoppervlakte. Zie productinformatie everolimus.

In een open-labelvoortzetting van de EXIST-1-studie is gekeken naar de veiligheid op langere termijn. Met een mediane follow-up van 34 maanden bij 25 patiënten werden bij alle patiënten een of meer bijwerkingen gezien, vrijwel allemaal graad 1 en 2 en geen graad 4 of 5.⁷⁶

Over de risico's van chirurgie zijn de gegevens beperkt. Twee studies van dezelfde auteur suggereren dat er hoge percentages postoperatieve complicaties (48,9%) zijn en een hoge mate van incomplete resectie (34%).^{66,81} De gegevens hiervoor zijn echter verkregen uit 'insurance claims' van 3 grote nationale 'claim databases'. De auteurs schrijven zelf al in de discussie dat de representativiteit van de verkregen gegevens een punt van discussie is. Oudere series en een recente serie van Amin et al. laten geen hoge complicatierisico's en geen hoge mate van incomplete resecties zien.⁸² De series over het complicatierisico na operatieve behandeling van een SEGA betreffen vrijwel alleen patiënten met reeds neurologische symptomen, terwijl de studies over het effect van mTORC1-remmers asymptotische patiënten

beschrijven. Een onderzoek waarin beide behandelingen bij asymptotische patiënten vergeleken worden, ontbreekt. Vanuit de Europese consensus-meeting werd het advies afgegeven dat bij patiënten met een asymptomatisch SEGA chirurgie de eerste behandelingskeuze is, tenzij er een te hoog complicatierisico wordt verwacht of er toch al een indicatie voor mTORC1-remmers is in het kader van AML (zie *paragraaf 3.2.1* voor criteria wanneer te starten met everolimus bij AML) of LAM (zie *paragraaf 3.2.3* voor criteria wanneer te starten met everolimus bij LAM).⁸³

Handleiding bij gebruik everolimus, als aanvulling op de SmPC-tekst:

Startdoserings: Bij SEGA 4,5 mg/m² eens per dag. Bij AML bij volwassenen: 10 mg eens per dag. Everolimus is voor gebruik bij AML bij kinderen nog niet geregistreerd.

Streefspiegel en spiegelbepalingen: SEGA: streefbloedspiegel 5-15 ng/l, waarop de dosis wordt aangepast. De commissie is van mening dat streefspiegels

dicht bij 5 ng/l effectief zijn en mogelijk minder bijwerkingen geven, hier is echter onvoldoende onderzoek naar gedaan. Bij het instellen wordt de spiegel eens per 2-4 weken bepaald (eerste keer na 2 weken). Daarna worden spiegels elke 3-6 maanden bepaald en bij oppervlaktstabiele patiënten (uitgegroeid) elke 6-12 maanden. Na toevoeging van een CYP3A4-inducerend of -inhiberend middel dient de spiegel weer bepaald te worden. Bij AML wordt niet op de bloedspiegel gedoseerd. Een uitgangsbloedspiegel en spiegels bepalen bij verandering van CYP3A4-beïnvloedende medicatie is wel aan te raden.

Labcontroles: serum-kreatinine (of urine-eiwit, ASAT, ALAT, GGT, alkalisch fosfatase, totaal bilirubine, compleet bloedbeeld, triglyceriden en cholesterol eens per 3 maanden en voor aanvang.

Screening vooraf: reactivatie van hepatitis B is een zeldzaam, maar bekend probleem bij patiënten die behandeld worden wegens kanker (mamacarcinoom, niercelcarcinoom) met everolimus.⁸⁴ In een van de studies is een patiënt overleden na hepatitis B-activatie en er zijn 2 casereports.^{85,86} Hetzelfde risico geldt zeer vermoedelijk ook voor TSC-patiënten. Hetzelfde geldt waarschijnlijk ook voor patiënten met hiv. Voorafgaand aan de behandeling dient bij risicogroepen gescreend te worden op hepatitis B en hiv. Risicopatiënten voor hepatitis B en hiv zijn patiënten met een transfusiegeschiedenis, dialyse, een moeder met hepatitis B, seksueel onbeschermd contact, intraveneus drugsgebruik, patiënten afkomstig uit risicogebieden voor hepatitis B of hiv. Bij infectie, wat uiterst zeldzaam is, dient overleg plaats te vinden met een ter zake kundig infectioloog. Behandeling in combinatie met anti(retro)virale middelen en everolimus is een overweging. Een zwangerschapstest dient voor aanvang met everolimus verricht te worden bij seksueel actieve vrouwelijke patiënten wegens de teratogeniciteit van het middel.

Levering en vergoeding: everolimus wordt geleverd door de ziekenhuisapotheek. Dure geneesmiddelen worden als 'add on' gekoppeld aan de DBC-DOT en zo vergoed.

Behandeling bijwerkingen:

1. Aften van het mondslijmvlies in het kader van stomatitis zijn een veelvoorkomende bijwerking, die vaak al in een vroeg stadium optreedt (eerste weken van de behandeling). Er is geen systematisch onderzoek gedaan naar de juiste behandeling hiervan. De volgende adviezen berusten op 'expert opinion'. Voor aanvang van de therapie dient advies gegeven te worden over de juiste

mondhygiëne. Er dient regelmatig gepoetst te worden met een zachte tandenborstel en de mond dient goed gespoeld te worden na inname van de medicatie. Scherpe en zure voedingsmiddelen dienen vermeden te worden. Patiënten en eventuele ouders dienen voorgelicht te worden over voorkomende zweertjes in de mond en dienen contact op te nemen als deze ontstaan, zodat snel ingegrepen kan worden.⁸⁷ De behandeling bij graad 1 (zie *Tabel 4 SmPC* voor indeling ernst stomatitis) stomatitis is met lokale middelen.

Alcohol-, peroxide-, jodium- en tijm-bevattende middelen dienen vermeden te worden.⁸⁷ Deze kunnen de laesies verergeren. Lokaal toegediende middelen zijn 1) corticosteroiden zoals dexamethason 0,1 mg/ml of clobetasol 0,05%, 2) lokaal toegediende NSAID's zoals amlexanox 5% en 3) lokaal toegediende anesthetica: lidocaine 2%. Daarnaast dient natriumlaurethsulfaat vermeden te worden als er eenmaal zweertjes in de mond zijn. Bij stomatitis graad 2 of hoger dient de everolimus kortdurend gestaakt te worden en wordt een van bovengenoemde lokale therapieën toegepast, waarna de behandeling hervat wordt. Werkt dit niet, dan dient de dosis gereduceerd te worden.⁸⁷

Zie ook *SmPC-tekst paragraaf 4.2, Tabel 1* voor dosis-aanpassingen bij ernstigere mondulcera/stomatitis.

2. Cholesterolverhoging: in eerste instantie behandelen met dieetmaatregelen en verandering van levensstijl. Indien dit niet afdoende werkt, kan een statine die geen interactie geeft op CYP3A4 (zoals pravastatine) worden gebruikt. Mocht dit niet afdoende werken, dan dient eerst de everolimus gehalveerd te worden en, bij uitblijven van effect, gestopt.

3. Niet-infectieuze pneumonitis komt zeer vaak voor bij gebruik van rapamycine-derivaten. Als symptomen zoals hoesten, dyspneu, hypoxie en pleurale effusie niet verklaard kunnen worden door een infectie, neoplasma (LAM) of andere oorzaken, dient hieraan gedacht te worden. Zie de *SmPC-tekst paragraaf 4.2, Tabel 1* voor uitgebreide adviezen over niet-infectieuze pneumonitis.

Verwondingen, operaties, infecties: bij grote verwondingen dient everolimus 2-4 weken gestopt te worden. Bij grote operaties dient 2 weken tevoren gestopt te worden en pas weer na 2-6 weken herstart te worden, afhankelijk van de grootte van de operatie. Bij koorts of infecties onmiddellijk stoppen en herstarten als de infectie voorbij is.

Vaccinaties: het gebruik van levende vaccinaties tijdens de behandeling met everolimus dient vermeden te worden. Voor aanvang van de therapie wordt aangeraden om het kindervaccinatieschema met levende vaccins af te ronden. Het gaat hierbij specifiek om de BMR-vac-

cinatie (bof, mazelen en rode hond), welke een levend verzwakt viraal vaccin betreft. Deze wordt volgens het rijksvaccinatieprogramma bij 14 maanden en 9 jaar toegediend.

DKTP, HiB, pneumokokken, hepatitis B, meningokokken C en HPV vormen geen probleem, omdat dit dode vaccins betreffen (wel kan de vaccinatie mogelijk minder effectief zijn). Praktisch betekent dit dat, indien er geen spoed is, bij het SEGA de behandeling tot na het negende jaar wordt uitgesteld. AML treedt over het algemeen pas op na de laatste BMR-vaccinatie op 9-jarige leeftijd.

Hoe zit het met risico's voor de vruchtbaarheid?

Mannen dienen bij een kindwens een half jaar te stoppen met everolimus. Zij worden azoösperm door de everolimus, maar er ontstaan ook afwijkende spermatozoën, wat een verhoogde kans geeft op aangeboren afwijkingen. Vrouwen dienen ook een half jaar gestopt te zijn met everolimus indien er een zwangerschapswens is of voordat er gestopt wordt met anticonceptiva.

Wie moet de controles doen? Controles op bijwerkingen, laboratoriumafwijkingen en het effect dienen plaats te vinden door een internist of kinderarts bekend met TSC. In het geval van een SEGA is ook een (kinder)neuroloog betrokken.

Informatie voor de huisarts: de huisarts dient op de hoogte te zijn van de verhoogde kans op infecties en niet-infectieuze pneumonitis. De huisarts dient bij voorkomende klachten contact op te kunnen nemen met de behandelend kinderarts of internist. Ook de apotheker dient geïnformeerd te worden, omdat de medicatie via het ziekenhuis verstrekt wordt en de apothekers soms de informatie over dit medicijn niet in het systeem heeft staan.

Tabel 2. Ernst van orale mucositis.	
Graad 1	- Asymptotisch of milde symptomen - Geen interventie nodig
Graad 2	- Matige pijn - Geen interferentie met orale inname - Modificatiedieet
Graad 3	- Hevige pijn - Interferentie met orale inname
Graad 4	- Symptomen met levensbedreigende situaties - Urgente interventie geïndiceerd
Gebaseerd op informatie van het National Cancer Institute, 2010.	

Conclusies

Niveau 3	Vroege detectie en behandeling van het SEGA is geassocieerd met een betere uitkomst. ⁵⁶
Niveau 4	Patiënten met een SEN, maar zonder een SEGA, dienen iedere 2-3 jaar een MRI-scan te ondergaan ter follow-up.
Niveau 4	Bij een SEGA is er een behandelindicatie (mits er symptomen zijn of binnen afzienbare tijd door de groei symptomen te verwachten zijn). Wordt er niet behandeld, dan is frequentere follow-up middels MRI noodzakelijk. Als er geen symptomen zijn, kan meestal volstaan worden met een MRI elke 6 maanden. Beeldvorming na 25 jaar is niet nodig als er tot die tijd geen SEGA is gevonden.
Niveau 4	Bij acuut symptomatische SEGA's (vanwege druk of hydrocefalus) bestaat de behandeling uit resectie.
Niveau 1	Everolimus dient sterk overwogen te worden voor de behandeling van een groeiend SEGA als chirurgie niet mogelijk is.
Niveau 4	Andere TSC-gerelateerde complicaties (zoals AML of angiofibromen) kunnen een extra overweging zijn om te kiezen voor everolimus boven resectie.
Niveau 3	Bij chirurgisch goed toegankelijke groeiende asymptomatische SEGA's in afwezigheid van multipole groeiende hamartomen elders in het lichaam (die behandeling vereisen), is chirurgie een kosteneffectieve methode.

Zoektermen

Vragen	1. Wat is de beste behandeling voor subependymale reuscelastrocytomen (SEGA)?
Zoektermen	TSC, subependymal giantcell astrocytoma, treatment
Subtermen	mTORC1 inhibitor, surgery 3 (Amin), resection, everolimus, sirolimus

3.2 Interne afwijkingen

3.2.1 Nieren

In de nieren kunnen bij TSC angiomyolipomen (AML), cysten en veel minder frequent niercelcarcinomen ontstaan. AML's zijn (goedaardige) hamartomen bestaande

uit bloedvaten, glad spierweefsel en vetweefsel. Meestal zijn AML's asymptomatisch, maar bloedingen in een AML kunnen letaal zijn of leiden tot verlies van de nierfunctie (1-3% van alle dialysepatiënten heeft TSC, soms in combinatie met congenitale niercysten). TSC-patiënten hebben in 40-80% van de gevallen AML; deze zijn dan multipel en meestal bilateraal. AML's kunnen ook los van TSC voorkomen. Pijn en bloed plassen zijn veelal de eerste symptomen van een bloeding, waarna zo snel mogelijk contact met het ziekenhuis moet worden opgenomen.⁸⁸ AML's komen minder voor bij jonge patiënten onder de 10 jaar. Vooral grote AML's (afhankelijk van de onderzoeken >3 cm of >4 cm) met behandelindicatie, komen meer voor vanaf de tweede en derde decade. In een recent onderzoek bij 166 patiënten kwamen AML's voor bij 61%, cystes bij 28% en niercelcarcinoom bij 2,6%. Deze getallen zijn vergelijkbaar met eerdere onderzoeken, daterend uit periodes waarin minder beeldvorming plaatsvond.⁸⁹

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 (*AP-KD*-gen) is naast het *TSC2*-gen gelegen. APKD geeft op den duur verlies van normaal nierweefsel, met eveneens een risico op hypertensie en nierinsufficiëntie.⁹⁰

Follow-up diagnostiek (zie Bijlage 2)

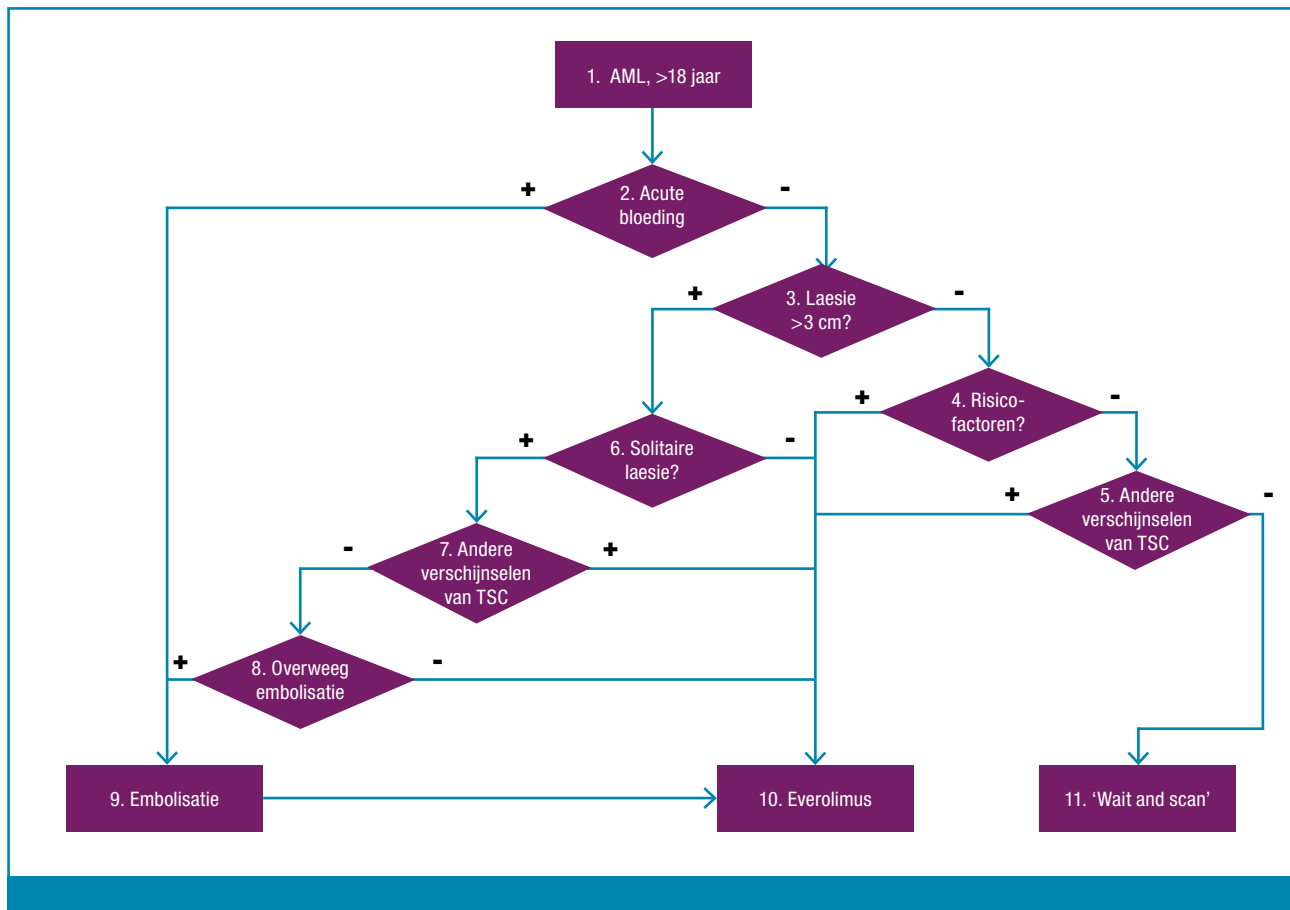
De beeldvorming kan zowel plaatsvinden middels MRI, CT als echografie. Er wordt gekozen voor follow-up middels echografie, omdat dit geen stralenbelasting heeft en goed het vetgehalte in de tumor aan kan tonen (zie *paragraaf 3.8.5* over de radiologische aspecten). De echo dient elke 2-3 jaar plaats te vinden bij patiënten bij wie geen afwijkingen worden gezien. Bij de aanwezigheid van AML's of cysten wordt jaarlijks een echo geadviseerd. Bij niet-echogeenieke patiënten dient een MRI van de nieren of CT-scan met en zonder contrast te worden vervaardigd. Zie voor overige indicaties voor een MRI ook *paragraaf 3.8.6*.

Het niercelcarcinoom kan optreden in de eerste 4 decaden (gemiddelde leeftijd 23 jaar).⁹¹ De prognose van niercelcarcinomen bij TSC-patiënten lijkt beter te zijn dan bij patiënten met een sporadisch niercelcarcinoom. Onderscheid tussen AML en niercelcarcinomen vindt plaats op basis van vetgehalte op de beeldvorming. AML bij TSC-patiënten zijn echter vaker dan bij andere patiënten vetarm. Als er twijfel is over onderscheid tussen de twee is groei van meer dan 0,5 cm/jaar een goede aanwijzing voor een niercelcarcinoom en rechtvaardigt dit een naaldbiopt (middels 'sheath'-technologie) of

een open biopt.⁹² Jaarlijkse controle van de nierfunctie, bloeddruk en urine op proteïnurie bij patiënten met AML is noodzakelijk.

Behandeling

Zie voor een overzicht van de behandeling ook *Figuur 3* en de SmPC-tekst met productinformatie over everolimus. Embolisatie is noodzakelijk als er actieve of recente bloedingen zijn. Vaak zijn er meerdere procedures nodig. De afname in grootte van het AML is vaak beperkt.⁹³ Bij embolisatie kan een post-embolisatiesyndroom optreden dat wordt gekenmerkt door malaise, koorts en pijn. Dit wordt veroorzaakt door necrotisch weefsel retroperitoneaal. Profylactische steroïden kunnen dit waarschijnlijk voorkomen. Geadviseerd wordt om voor aanvang van embolisatie 250 mg/m² methylprednisolon (maximaal 260 mg) toe te dienen en de eerste dag postoperatief 2 mg/kg/dag (maximaal 60 mg/dag) verdeeld over 3 doses. Dit wordt in 14 dagen afgebouwd.⁹⁴ MTORC1-remmers zijn effectief bij de behandeling van AML. Recentelijk zijn de resultaten bekend geworden van de EXIST-2-studie, waarin het effect van everolimus op AML werd onderzocht. Het betreft een placebogecontroleerde dubbelblinde studie, waarbij 118 patiënten met AML >3 cm behandeld zijn: 79 patiënten met everolimus 10 mg en 39 patiënten met placebo. Vijfenvijftig procent versus 0% had >50% reductie in de somscore van de volumes van het AML na 24 weken behandeling. Daarnaast had 80% van de patiënten in de everolimus-groep 30% reductie in het AML-volume versus 3% in de placebogroep.⁸⁰ Vroege diagnostiek en daarmee de mogelijkheid van tijdige behandeling kan tot het behoud van de nierfunctie leiden. Bij asymptomatisch groeiende AML met een diameter >3 cm is behandeling met een mTORC1-remmer de meest effectieve eerstelijns therapie op de korte termijn.^{79,80,95,96} Alleen everolimus is geregistreerd voor de behandeling van AML in Nederland. Everolimus is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met renaal AML, geassocieerd met TSC die een risico hebben op complicaties (gebaseerd op factoren zoals grootte van de tumor, aanwezigheid van een aneurysma of aanwezigheid van meerdere of bilaterale tumoren), maar bij wie onmiddellijke chirurgie niet noodzakelijk is. Een AML <3 cm dient vervolgd te worden met een interval afhankelijk van de groeisnelheid, tenzij er risicofactoren zijn die de kans op een bloeding (aneurysmata, multiplicititeit en bilaterale AML's) groter maken. Er is discussie over de behandeling van eerste keus bij een solitaire niet-symptomatische AML >3 cm. Er is nog geen literatuur die deze behandelingen direct



Figuur 3. Behandeling bij AML.

1. Radiologisch bewezen AML, bij patiënten ouder dan 18 jaar. **2.** Acute nierbloedingen vragen om snel ingrijpen, zie punt 9. **3.** Is de grootste laesie groter of kleiner dan 3 cm? **4.** Risicofactoren voor complicaties van AML: verhoogd bij aanwezige aneurysmata (kans op bloeden), multipele/bilaterale AML. **5.** Andere verschijnselen van TSC, die op zich een indicatie zijn voor everolimus. Bij SEGA is de behandeling met everolimus bewezen effectief (niveau 1). Ook op angiofibromen en onbehandelbare epilepsie heeft everolimus mogelijk een effect (niveau 3) Overweeg of dit een reden is om te kiezen voor everolimus. **6.** Solitaire laesie? **7.** Andere verschijnselen: zie punt 5. **8.** Overweeg embolisatie. Zie ook de tekst. Bij een solitaire AML >3 cm kan embolisatie overwogen worden i.p.v. everolimus. **9.** Embolisatie. Bij een acute bloeding is embolisatie altijd de eerste keus. Na acute embolisatie i.v.m. bloeding kan nog everolimus volgen. **10.** Everolimus-behandeling 10 mg per dag (zie ook SmPC-tekst van everolimus). **11.** 'Wait and scan'-beleid. Echo nieren met vaste intervallen. Eenmaal per jaar bij vrouwen van 18 tot 40 jaar.

met elkaar vergelijkt. Bij embolisatie is er een grote kans op het terugkeren van de laesie en vaak leidt embolisatie tot een slechts geringe afname van het AML. In de EXIST-2-studie wordt bij 1 op de 2 patiënten een tweede behandeling uitgevoerd en is er bij 1 op de 3 een complicatie van de embolisatie. Het betreft daar echter complexe AML's (tertiair centrum) en vaak meerdere AML's. Bij het gebruik van everolimus zal dit levenslang gebruikt moeten worden. De kans op bijwerkingen en het niet bekend zijn van de langetermijneffecten zijn een nadeel hiervan. De commissie adviseert bij een enkelvoudig AML >3 cm een embolisatie te overwegen en dit te overleggen met een in TSC gespecialiseerde nefroloog. Bij een acuut bloedend AML is embolisatie de eerste keuze.⁹⁷ Mocht dit niet afdoende zijn en/

of is de patiënt hemodynamisch instabiel, dan kan in zeldzame gevallen een operatieve partiële nierresectie of een nefrectomie overwogen worden. Bij multipele grote (>3 cm) groeiende AML is gebruik van everolimus geïndiceerd in een dosering van 10 mg per dag. Bij sommige bijwerkingen wordt aangeraden de everolimus in dosis te reduceren of te stoppen (zie *SmPC-tekst van everolimus*). Bij hypertensie dient behandeld te worden met een RAAS-remmer. Bij behandeling met een mTORC1-remmer dienen ACE-remmers vermeden te worden, gezien de verhoogde incidentie van angio-oedeem bij de combinatie van de 2 middelen.⁹⁸ Of dit geldt voor angiotensinereceptorblokkers in combinatie met mTORC1-remmers is overigens onbekend. In zeldzame gevallen is AML dermate compromitterend

voor de nierfunctie dat nierfunctievervangende therapie noodzakelijk is. Patiënten dienen (conform de richtlijn Chronische nierschade) doorverwezen te worden naar een nefroloog voor voorbereiding op nierfunctievervangende therapie bij een GFR van <30 ml/min. Soms is niertransplantatie noodzakelijk. Bij niertransplantatie bij niet-TSC-patiënten worden ook mTORC1-remmers toegepast ter voorkoming van afstoting. Dat verdient bij TSC-patiënten uiteraard ook de voorkeur. De dosering van mTORC1-remmers bij niertransplantatie is aanmerkelijk lager. Er wordt gedoseerd op dalspiegels. De doseringen komen tussen de 1,5 en 4 mg per dag uit voor adequate immuunsuppressie; of dit genoeg is voor een wezenlijk effect op de grootte van het AML is onzeker. In verschillende casereports worden wel gunstige effecten op huidlaesies en epilepsie gerapporteerd bij TSC-patiënten behandeld met sirolimus met voor niertransplantatie normale dalspiegels.^{99,100} In een aantal gevallen is de grootte van de nier met AML dermate groot dat volumereductie bijvoorbeeld door nefrectomie nodig is om transplantatie te faciliteren.

Conclusies	
Niveau 4	Een echo van de nieren dient elke 2-3 jaar plaats te vinden en daarna elke 2 jaar bij patiënten bij wie geen afwijkingen worden gezien. Bij de aanwezigheid van AML wordt jaarlijks een echo geadviseerd.
Niveau 3	Als er twijfel is over het onderscheid tussen AML en niercelcarcinoom is groei van meer dan 0,5 cm/jaar een goede aanwijzing voor een niercelcarcinoom en rechtvaardigt dit een naaldbiopsie (middels 'sheath'-technologie) of een open biopsie.
Niveau 4	Jaarlijkse controle van de nierfunctie en bloeddruk en urine op proteïnurie is noodzakelijk.
Niveau 4	Embolisatie is noodzakelijk als er actieve of recente bloedingen zijn. Vaak zijn er herhaalde procedures nodig.
Niveau 3	Bij embolisatie kan een post-embolisatiesyndroom optreden dat wordt gekenmerkt door malaise, koorts en pijn. Dit wordt veroorzaakt door necrotisch weefsel retroperitoneaal. Profylactische steroïden kunnen dit waarschijnlijk voorkomen. Methylprednisolon 250 mg/m ² (maximaal 260 mg) voor aanvang, gevolgd door prednison 2 mg/kg/dag (in 3 doses, maximaal 60 mg/dag) afbouwend in 14 dagen.

Niveau 1	Bij asymptomatisch groeiend multipole AML met een diameter >3 cm is behandeling met everolimus de meest effectieve eerstelijns therapie op de korte termijn.
Niveau 4	Bij een solitair asymptomatisch AML >3 cm kan embolisatie overwogen worden. Advies: overleg met een in TSC gespecialiseerde nefroloog.
Niveau 4	Bij hypertensie dient er behandeld te worden met een RAAS-remmer. Bij behandeling met een mTORC1-remmer dienen ACE-remmers vermeden te worden.
Niveau 4	Patiënten dienen doorverwezen te worden naar een nefroloog voor voorbereiding op nierfunctievervangende therapie bij een GFR van <30 ml/min.

Zoektermen	
Vragen	1. Wat is de beste behandeling voor AML bij TSC? 2. Zijn steroïden effectief in het voorkomen van post-embolisatiesyndroom bij AML?
Zoektermen	TSC (Mesh), angiomyolipoma (AML)
Subtermen	Treatment 2, AML AND embolisation AND corticosteroids (1 voor 2012), everolimus, sirolimus

3.2.2 Lever

Leverhamartomen (in dit geval angiomyolipomen; AML) leiden meestal niet tot klachten en worden vaak bij toeval gevonden (meestal echografisch of post mortem), bij 23,5% van de TSC-kinderen (n=51) en vaker bij meisjes.¹⁰¹ MRI- of CT-scan met contrast differentieert met andere tumoren. Follow-up is niet noodzakelijk, ook niet als een AML is gevonden. Een enkele keer leiden de hamartomen wel tot problemen, maar dit is uiterst zeldzaam. Eenmaal is een levertransplantatie beschreven wegens multipole zeer grote hamartomen die de leverfunctie beperkten.¹⁰²

Conclusie	
Niveau 4	Follow-up van AML in de lever is niet noodzakelijk. Ze leiden slechts zeer zelden tot problemen.

Zoektermen	
Vragen	Wat is de beste behandeling van leverhamartomen bij TSC?
Zoektermen	TSC (Mesh)
Subtermen	liver AND angiomyolipoma 0 OR hamartoma 0

3.2.3 Longen

Lymfangioleiomyomatosis (LAM) treedt bijna alleen bij jonge vrouwen (boven 18 jaar) met TSC op. Dyspneu, spontane pneumothorax, chylothorax en hoesten zijn de klinische verschijnselen. Milde verschijnselen kunnen gemakkelijk gemiddeld worden als astma. De thoraxfoto kan normaal zijn of toont diffuse interstitiële infiltratie, longcysten of een pneumothorax. Bij TSC-patiënten is LAM altijd geassocieerd met het voorkomen van AML in de nieren of elders. Naast LAM hebben mensen met TSC een verhoogd risico op multifocale micronodulaire pneumocysten-hyperplasie en heldercellige tumoren van de longen.⁹⁰

Follow-up diagnostiek (zie Bijlage 2)

Bij volwassen vrouwen zonder aangetoonde LAM wordt het maken van een CT-thorax elke 5-10 jaar geadviseerd. Uiteindelijk krijgt vrijwel iedere vrouwelijke TSC-patiënt LAM.¹⁰³

Behandeling

Behandeling met de mTORC1-remmer sirolimus kan gebruikt worden om de ziekte te stabiliseren of om de longfunctie, kwaliteit van leven of de functionele status te verbeteren of te stabiliseren.^{78,95,96} Dit middel is hiervoor in Nederland echter niet geregistreerd.

Conclusies	
Niveau 4	Bij asymptomatische volwassen vrouwen wordt het maken van een CT-thorax elke 5-10 jaar geadviseerd.
Niveau 2	Behandeling met sirolimus kan gebruikt worden om de ziekte te stabiliseren of om de longfunctie, kwaliteit van leven of de functionele status te verbeteren of te stabiliseren. Sirolimus is hiervoor in Nederland niet geregistreerd.

Zoektermen	
Vragen	Wat is de beste behandeling voor LAM bij TSC?
Zoektermen	TSC (Mesh), lymphangioleiomyomatosis (LAM)
Subtermen	Treatment 1 (Meraj, review zonder nieuwe inzichten), sirolimus 0, everolimus 0, rapamycin 0

3.2.4 Hart

Rhabdomyomen zijn de meest frequente congenitale tumoren van het hart op de kinderleeftijd. Ze verschijnen in week 22-28 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 rhabdomyomen na de geboorte weer kleiner worden en vaak helemaal verdwijnen.^{90,104,105} 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.¹⁰⁶ Bij ten minste 50-88% van de patiënten met rhabdomyomen is dit geassocieerd met TSC.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ En omgekeerd heeft 40-70% van de kinderen met TSC cardiale rhabdomyomen. De presentatie van rhabdomyomen is zeer wisselend en varieert van symptomatische presentatie intra-uterien tot asymptomatische presentatie bij screening op de kinderleeftijd. De rhabdomyomen kunnen zowel intra-uterien als na de geboorte aanleiding geven tot hartritmestoornissen, zowel tachyals bradyaritmieën. Meestal zijn dit supraventriculaire tachycardiën; ook pre-excitatie (Wolff Parkinson White) is in dit verband gedocumenteerd. Waarschijnlijk speelt lokale compressie van de tumor op het geleidingsstelsel hierbij een rol.¹¹⁰ De cardiale rhabdomyomen bestaan uit niet-ingekapselde clusters van met glycogeen gevulde myocyten. Ze zijn niet maligne en vertonen spontane regressie, snel in de eerste 6 jaren en daarna trager.^{90,105} Disfunctie van het myocard of obstructie van de 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.

Follow-up diagnostiek (zie Bijlage 2)

Het eerste moment waarop cardiale follow-up ter sprake komt, is als er een rhabdomyoom prenataal wordt ontdekt. Cardiale follow-up is dan tijdens de zwangerschap en perinataal noodzakelijk. De meeste complicaties van het rhabdomyoom komen voor bij neonaten. Bevallen in een centrum met kindercardiologen met bekendheid

met TSC is noodzakelijk. Vooral bij 'outflow'-obstructies dient een goede planning plaats te vinden van het beleid na de bevalling. In de neonatale periode is bij kinderen met een rhabdomyoom controle middels echocardiografie en ECG noodzakelijk.

Op het ECG kunnen tekenen van ventrikelf hypertrofie worden gezien, die eveneens verdwijnen met regressie van de tumoren.¹¹¹ Elk kind met TSC behoort ten minste eenmaal een kindercardiologisch consult inclusief ECG en echocardiografisch onderzoek te krijgen naar de mogelijke aanwezigheid van rhabdomyomen en/of ritmestoornissen. Op indicatie kan een 24-uurs holter-ECG worden verricht. Totdat regressie is aangetoond dient een echo cor (elke 1-3 jaar) en ECG (elke 3-5 jaar) herhaald te worden. Bij symptomatische patiënten dient de follow-up frequenter plaats te vinden.

Tot voor kort werd aangenomen dat rhabdomyomen de enige in het hart voorkomende laesies zijn bij TSC-patiënten. Deze vertonen over het algemeen regressie in de jeugd. Bij volwassenen worden echter ook afwijkingen in het hart gevonden, Shaaya et al. vonden op een CT-thorax bij een derde van de patiënten (in een groep van 73 patiënten) vethoudende laesies in het hart.¹¹² De klinische significantie van deze laesies is niet bekend en follow-up is tot op heden dan ook niet aan te raden.

Behandeling

Postnatale chirurgische resectie kan worden overwogen bij rhabdomyomen die de hemodynamiek ernstig beïnvloeden of als ze ernstige ritmestoornissen veroorzaken, maar is niet zonder risico. Bij inoperabele patiënten is everolimus met succes ingezet, maar dit betreft slechts een tweetal casuïstische meldingen en is dus geen standaardbehandeling.¹¹³⁻¹¹⁵ Ritmestoornissen zijn een enkele keer zo ernstig dat een pacemaker of ICD geplaatst dient te worden.

Conclusies

Niveau 4

Follow-up: elk kind met TSC behoort ten minste eenmaal een kindercardiologisch consult inclusief ECG en echocardiografie te krijgen naar de mogelijke aanwezigheid van rhabdomyomen en/of ritmestoornissen. Totdat regressie is aangetoond, dient een echo cor (elke 1-3 jaar) en ECG (elke 3-5 jaar) herhaald te worden. Bij verdenking op ritmestoornissen dient een 24-uurs holter-ECG verricht te worden.

Niveau 4

Resectie rhabdomyoom: postnatale chirurgische resectie kan worden overwogen bij rhabdomyomen die de hemodynamiek ernstig beïnvloeden of als ze ernstige ritmestoornissen veroorzaken, maar is niet zonder risico.

Zoektermen

Vragen	1. Wat is de beste behandeling van cardiale rhabdomyomen bij TSC? 2. Zijn mTORC1-remmers een bewezen behandeling van cardiale rhabdomyomen?
Zoektermen	TSC (Mesh), cardial rhabdomyoma, treatment
Subtermen	Resection, surgery, sirolimus, everolimus, rapamycin, mTORC1 inhibitor
Artikelen	1 artikel Kocabas 2013 (112)

3.3 Gynaecologie

Cysten in de ovaria komen voor, maar vormen slechts zeer zelden een probleem. Follow-up is niet noodzakelijk.

Omdat oestrogenen waarschijnlijk een negatieve invloed op TSC (vooral op LAM) hebben, wordt het gebruik van een oestrogenhoudende anticonceptiepijl ontraden.¹¹⁶ 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.¹¹⁷ Indien er een zwangerschapswens is, dient voorafgaand hieraan diagnostiek naar AML gedaan te worden en dient besloten te worden of behandeling hiervan noodzakelijk is. Het gaat dan om embolisatie en in zeldzame gevallen om 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.

Conclusies	
Niveau 4	Oestrogeenhoudende anticonceptiepillen dienen vanwege een mogelijk negatief effect op TSC ontraden te worden als anticonceptie.
Niveau 4	AML-diagnostiek en eventueel behandeling dient voor de zwangerschap plaats te vinden, omdat er een verhoogde kans op bloedingen is.

3.4 Huid

De vele huidafwijkingen die aangetroffen worden bij TSC spelen een grote rol bij het stellen van de diagnose. Zie hiervoor ook de diagnostische criteria (zie *Hoofdstuk 2*, zie ook het artikel van Northrup voor afbeeldingen of www.huidhuis.nl voor informatie over diagnostiek, behandeling en kwaliteit-van-levensschalen van huidafwijkingen bij TSC).⁸ Naast dat huidafwijkingen een rol spelen bij de diagnostiek, kunnen ze ook stigmatiserend zijn door hun locatie en aantal.

Angiofibromen (adenoma sebaceum) in het gelaat komen voor bij 80-90% van alle patiënten ouder dan 10 jaar. De afwijkingen bestaan uit rode tot huidkleurige papels, vaak met vaatvorming. 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 zogenoemde gingivale fibromen voorkomen. Het zijn vast aanvoelende huidkleurige uitgroeisels. Deze kleine tumoren ontstaan bij 20-50% van de patiënten tijdens of na de puberteit.

Fibreuze plaques zijn andere huidafwijkingen die men bij TSC kan aantreffen. Het zijn huidkleurige of bruine verheven plaques, meestal op het voorhoofd en/of de hoofdhuid, maar zij kunnen ook elders worden aangetroffen zoals op de oorschelp. Ze ontstaan meestal later dan de angiofibromen. Fibreuze plaques komen waarschijnlijk frequenter voor bij meer ernstig geretardeerde patiënten.

Chagrijnplekken worden bij 20-80% van de patiënten met TSC aangetroffen. Meestal bevindt deze afwijking zich op de rug, in het lumbosacrale gebied, en ontstaat vrijwel altijd na het tiende levensjaar. Het is een licht verheven geelbruine, roze of huidkleurige plaque gelijkend op 'peau d'orange'.

Hypomelanotische maculae (witte vlekken) zijn de

vroegst en meest frequent voorkomende (80-90% van de patiënten) huidafwijkingen bij TSC. Ze zijn vaak al aanwezig bij de geboorte of ontstaan in de eerste levensweken.¹¹⁸ Het aantal maculae kan variëren van 1 tot 100. De vorm is vaak duimprintachtig of bladvormig (klassiek: essenblad). Ook kunnen ze zich pretibiaal en op de onderarmen, vooral als 'confetti hypomelanos' presenteren. Op jonge leeftijd kunnen deze gehypopigmenteerde maculae de enige sleutel tot de diagnose aan de huid vormen. Met behulp van een Woodse lamp worden de hypomelanotische maculae duidelijker zichtbaar. Het wordt aanbevolen om deze techniek te gebruiken. Soms komen 'café-au-lait' maculae voor, lichtbruine ronde tot ovale scherp begrensde maculae tot enige cm in doorsnede.

Follow-up diagnostiek (zie Bijlage 2)

De patiënt wordt eenmalig bij het stellen van de diagnose onderzocht door een met TSC bekende dermatoloog en later alleen op indicatie doorverwezen.

Behandeling

Interventie is geïndiceerd bij bloedende, symptomatische of (potentieel) misvormende laesies. In het laatste geval is de mening van het kind, indien het dat kan formuleren, van groot belang. Angiofibromen zijn de meest in het oog springende afwijkingen midden in het gezicht. Er kan een wens bestaan deze te behandelen wegens het stigmatiserende effect dat van de laesies uitgaat. Hiervoor zijn meerdere behandelopties. Mogelijke behandelingen zijn lasertherapie, derma-abrasie, cryochirurgie, curettage, 'chemical peeling', elektrodesiccatie en excisie. Herhaalde behandeling is vaak noodzakelijk en littekens kunnen ontstaan. Er is onvoldoende bewijs welke van de verschillende behandelingen de voorkeur geniet.^{119,120} Voor de behandeling van angiofibromen in het gelaat met topicale bereidingen van mTORC1-remmers is enig bewijs. Er zijn verscheidene case reports en case-series en er is een dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij 23 TSC-patiënten uitgevoerd om de veiligheid van sirolimus-zalf of -crème te onderzoeken. Het middel bleek veilig te zijn en geen meetbare concentraties in het bloed te veroorzaken. Als secundaire uitkomstmaat werd gekeken naar het effect op de huidlaesies. Van de 23 patiënten die de studie volbrachten gaf 73% in de behandelgroep een zelf gerapporteerde reductie in huidafwijkingen ten opzichte van 38% in de placebogroep. Dit was geen significant verschil, vermoedelijk door de kleine studiegroep. Het lijkt een veelbelovende behandeling, maar verdere studies zijn nodig om hier een goede uitspraak over te doen.^{121,122} Er is geen goed onderscheid

mogelijk tussen alle bovengenoemde behandelopties. Orale toediening van everolimus blijkt effectief op de verschillende huidafwijkingen in de EXIST-1- en EXIST-2-studies.^{43,80} In de EXIST-2-studie waren er bij 114 van de 117 geïncludeerde patiënten huidafwijkingen. Everolimus resulteerde in een grotere afname in huidlaesies (gemeten met de 'physicians global assesment of clinical condition'-schaal) dan placebo, respectievelijk 26% versus 0% (p=0,002). Gezien de potentiële bijwerkingen, de nog onbekende effecten op de lange termijn en de kosten zijn alleen huidafwijkingen geen goede indicatie voor het voorschrijven van oraal everolimus. Het is ook voor deze indicatie niet geregistreerd. Een positief effect op huidafwijkingen kan een gunstige bijkomstigheid zijn van de behandeling in een ander kader (zoals SEGA of AML). Ofschoon naar topicale mTORC1-remmers nog meer onderzoek dient plaats te vinden, lijkt het echter een veelbelovende behandeling met minder bijwerkingen dan oraal toegediende mTORC1-remmers. De eerste keus lijkt uit te gaan naar behandelingen met topicale mTORC1-remmers, in tweede instantie naar laserexcisie (met name de YAG-laser).

Er zijn in verschillende studies met topicale mTORC1-remmers (sirolimus-crème 0,003-0,4%) geen systemische bijwerkingen gesignaleerd. Lokale bijwerkingen zijn mild en betreffen een brandend gevoel of droogheid van de huid. Er zijn geen contra-indicaties.

De gebruikte concentraties in de verschillende studies verschillen enorm (0,003-0,4%).^{121,122} De verschillende concentraties lijken allemaal effectief. In Nederland is 0,01% als crème verkrijgbaar, deze wordt binnenkort vervangen door 0,1% zalf. Eventueel kan ook de sirolimus-drank (1 mg/ml) overwogen worden voor lokale toepassing gecombineerd met een neutrale crème.

Conclusies	
Niveau 4	Interventie is geïndiceerd bij bloedende, symptomatische of cosmetisch storende laesies.
Niveau 4	Bij angiofibromen gaat bij wens tot behandeling de eerste voorkeur uit naar topicale mTORC1-remmers, gevolgd door lasertherapie (YAG).
Niveau 1	Everolimus oraal is effectief in de reductie van huidlaesies, waaronder angiofibromen (niveau 1). Het advies is dit niet voor te schrijven voor deze indicatie gezien het ontbreken van een registratie, de kosten en de bijwerkingen (niveau 4).

Zoektermen	
Vragen	Wat is de beste behandeling voor huidafwijkingen bij TSC?
Zoektermen	TSC (Mesh), skin, treatment
Subtermen	laser, cryosurgery, chemical peeling, mTORC1 inhibitor, sirolimus, everolimus, topical sirolimus 1, topical rapamycin, topical everolimus

3.5 Gebit en mondholte

Tandafwijkingen bij tubereuze sclerose bestaan uit spel-denknop grote glazuurhypoplasieën, de zogenoemde 'dental pits'.^{123,124} De grotere putjes zijn met het blote oog te herkennen, de kleinere kunnen met behulp van een 'disclosing solution' (plakverklikker) of Woodse lamp 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 'pinpoint' radiolucentie. Bij geëxtraheerde of gewisselde melkelementen kan licht-/elektronenmicroscopisch onderzoek behulpzaam zijn bij het vaststellen van 'dental pits'. De bij TSC bestaande 'pits' lopen vanaf de glazuurdentitie-grens naar het glazuuroppervlak toe. Macroscopische putjes worden minder frequent gezien in het melkgebit.¹²³ In het permanente gebit is de incidentie 48-70%. Putjes in het tandglazuur behoren tot de secundaire kenmerken van TSC. In de mondholte kunnen asymptotische fibromen voorkomen op het tandvles, 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%; ze komen alleen bij volwassenen voor.¹²⁵ De gingivafibromen bij TSC moeten niet verward worden met de tandvleeszwellingen die ontstaan bij het gebruik van sommige anti-epileptica, met name fenytoïne.

Follow-up diagnostiek

Na de initiële diagnose is follow-up niet noodzakelijk. Normale controles bij de tandarts zijn afdoende. Patiënten met een verstandelijke beperking of gedragsproblemen die hierdoor niet bij een reguliere tandarts kunnen worden gecontroleerd, dienen te worden verwezen naar een van de centra voor bijzondere tandheelkunde.

Behandeling

Esthetisch storende 'pits' kunnen worden opgevuld met composietvulmaterialen. Zij veroorzaken slechts zeer zelden cariës. Fibromen die leiden tot een gestoorde mondhygiëne of bloedingen kunnen kaakchirurgisch worden gecorrigeerd.

Conclusies	
Niveau 4	Esthetisch storende 'pits' kunnen worden opgevuld met composietvulmaterialen. Zij veroorzaken slechts zeer zelden cariës.
Niveau 4	Fibromen die leiden tot een gestoorde mondhygiëne of bloedingen kunnen kaakchirurgisch worden gecorrigeerd.

3.6 Ogen

Oogafwijkingen komen frequent voor bij TSC en zijn een belangrijk diagnostisch criterium. Bij 30-50% van de TSC-patiënten komen **retinale hamartomen** voor.^{126,127} Het is niet zeldzaam dat er meerdere hamartomen bij een patiënt voorkomen. Twee of meer hamartomen vormen een major diagnostisch criterium. In de gewone populatie lijken deze hamartomen zeldzaam te zijn. Er zijn 2 vormen retinale hamartomen: 1) de platte, semi-transparante, niet-verkalkte multipole 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 wit-grijs glinsterende massa's, bedekt met noduli, die cysteus kunnen worden. De netvliesfunctie blijft vaak onaangetast. Of deze 2 typen laesies verschillend zijn of verschillende stadia zijn 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 de geboorte. De laesies hebben een beperkte groei gedurende het leven. De oogheelkundige fakomen kunnen in de eerste levensmaanden manifest worden of in de vroege volwassenheid. De meeste retina- en papilfakomen 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 en atypische colobomen zijn beschreven, maar komen zelden voor.¹²⁸⁻¹³¹ Retinale achromatische spots zijn regio's in de retina met hypopigmentatie. Zij komen voor bij 39% van de TSC-patiënten.^{90,127,132} Bij niet-TSC-patiënten komen deze naar schatting voor bij 1:20.000.¹³³ Zij vormen een minor diagnostisch criterium, maar veroorzaken geen klachten.

Voor het risico van gezichtsvelddefecten bij de behandeling met vigabatrine wordt verwezen naar *paragraaf 3.1.1 Epilepsie*.

Follow-up diagnostiek (zie Bijlage 2)

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.

Behandeling

Behandeling met vigabatrine kan gezichtsvelddefecten veroorzaken. Zie hiervoor *paragraaf 3.1.1*.

Conclusie	
Niveau 4	Oogheelkundige controle, ten minste eenmaal tijdens de puberteit, is geïndiceerd als er bekende laesies zijn. Frequentere controles alleen op indicatie of bij klachten.

3.7 Botten

Botcystes (falanx), hyperostosis (calvaria) en osteoblastische of osteosclerotische laesies (wervelkolom) komen voor bij TSC. Ze zijn echter niet specifiek voor TSC en komen zelden voor zonder andere TSC-verschijnselen. Om deze reden zijn de botcystes verwijderd uit de huidige diagnostische criteria van 2012. De meeste botlaesies zijn klinisch niet relevant en behoeven over het algemeen geen follow-up. Een uiterst zeldzame complicatie van TSC is het desmoplastische fibroom. Deze is vaak wel snel groeiend en heeft wel behandeling nodig.

Conclusie	
Niveau 4	De meeste botlaesies zijn klinisch niet relevant en behoeven geen follow-up.

3.8 Radiologie

De belangrijkste neuroradiologische criteria zijn multipole **subependymale noduli (SEN)** en multipole **corticale tubers** met daaronder subcorticaal **radiaire migratielijnen** van de witte stof, zowel zichtbaar op CT

als MRI. Een ander neuroradiologisch kenmerk is de aanwezigheid van het **subependymaal reuscelastrocytoom (SEGA)**, welke intraventriculair groeit en voortkomt uit SEN. Verder worden hier de **angiomyolipomen (AML)** besproken. De uitvoering van follow-up middels radiologie staat beschreven in de voorafgaande hoofdstukken per orgaan.

3.8.1 Subependymale noduli (SEN)

De SEN zijn pas na het eerste tot tweede jaar verkalkt en dan vaak pas goed zichtbaar op de CT. De SEN zijn meestal multipel en bilateraal. De grootte varieert van enkele mm tot ongeveer 1 cm; ze zijn in 90% van de gevallen verkalkt. SEN zijn gelokaliseerd in de ventrikelwand, met als voorkeurslokalisatie dichtbij het foramen van Monro. Op MRI is er een variabele signaalintensiteit van de subependymale noduli. De zichtbaarheid wordt bepaald door verkalkingen, gliose, 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 gradiëntecho, T1- dan wel T2-gewogen opname. SEN zijn op T1-gewogen beelden meestal iso-intens of gering hyperintens ten opzichte van de witte stof en herkenbaar als onregelmatige kleine uitpuilingen van de ventrikelwand. Bij T2-gewogen opnames zijn ze hyperintens. De SEN kunnen gering aankleuren na intraveneus toedienen van het MR-contrastmiddel gadolineum. Bij pasgeborenen is de signaalintensiteit van de SEN ook anders, namelijk hypo-intens op T1-gewogen opnames.

3.8.2 Subependymaal reuscelastrocytoom (SEGA)

Het SEGA ontstaat meestal in de eerste 25 jaar van het leven. SEGA is een intraventriculaire tumor, meestal bij het foramen van Monro, maar soms elders. Er kan een geassocieerde obstructieve hydrocefalus aanwezig zijn. De tumor kleurt meestal aan op CT en MRI. Men gaat uit van een SEGA als de laesie groeit of groter is dan 1 cm. De verkalkingen in de tumor zijn meestal heterogeen. De MRI-kenmerken van SEGA zijn heterogeen. Bij volwassenen en oudere kinderen heeft de tumor meestal een andere signaalintensiteit bij alle pulssequenties. In het T1-gewogen beeld is de signaalintensiteit overwegend iso- tot hypo-intens en in het T2-gewogen beeld hyperintens. Sommige tumoren kunnen hypo-intense regio's hebben in het T2-gewogen 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 een vaatrijke tu-

mor, 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 het onderscheid tussen SEN en SEGA niet altijd te maken. Verschillen zijn:

1. SEGA is per definitie >1 cm.
2. SEGA kan een obstructieve hydrocefalus veroorzaken.
3. SEGA heeft dikwijls gedilateerde intratumorale bloedvaten en oude bloedingen.
4. SEGA toont groei ten opzichte van vorige scans.
5. SEGA kleurt meer consistent en sterker aan dan SEN, mits er in beide situaties evenveel contrast is toegediend.

3.8.3 Migratielijnen, corticale en subcorticale tubers

Radiaire migratielijnen zijn zeer veelvoorkomende neuro-anatomische afwijkingen bij TSC. Het is dan ook onderdeel van de major criteria (zie *paragraaf 2.1 Diagnostische criteria*). Vaak ligt er een corticale tuber aan het einde van de migratielijn. Radiaire migratielijnen worden het beste gedetecteerd met behulp van Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR) en T2-sequenties. Er is een sterke relatie tussen de kliniek (intelligentie, autisme en leeftijd waarop epilepsie ontstaat) en de afwijkingen op de DTI.¹³⁴

Het aantal corticale/subcorticale tubers varieert van één tot tientallen. De voorkeurslokalisatie is supratentorieel, in de cortex, soms uitlopend in de subcorticale witte stof. Ze liggen soms in de diepe witte stof. In de achterste schedelgroeve zijn ze zeldzaam. Tubers kunnen zowel met CT als met MRI worden aangetoond, waarbij MRI echter duidelijk superieur is.^{135,136} Tubers zijn op MRI beter zichtbaar wanneer de patiënt ouder dan 2 jaar is en de myelinisatie compleet is. Bij nog niet compleet zijnde myelinisatie kunnen tubers gemist worden. Nieuw gevonden tubers na de leeftijd van 2 jaar betekent dus niet dat ze voor de leeftijd van 2 jaar nog niet aanwezig waren. Bij kinderen zijn de tubers op CT 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 dysplastische gyrus, die soms omringd lijkt door normale grijze stof. Bij volwassen patiënten ziet men in het T1-gewogen 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 T1-gewogen beeld en

hyperintens in het T2-gewogen beeld. In een T1-gewogen 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 het interstitiële watergehalte wegens verlies van weefsel in afwezigheid van myeline. Ook kan gliose 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 T1-gewogen beeld zijn de laesies hyperintens in vergelijking met de pre-gemyeliniseerde witte stof. In het T2-gewogen beeld zijn ze hypo-intens ten opzichte van pre-gemyeliniseerde witte stof. Dit verschil met volwassenen is waarschijnlijk te wijten aan het grotere watergehalte van de neonatale pre-gemyeliniseerde hersenen. Corticale tubers kunnen aankleuren na toediening van MR-contrast, maar niet zo duidelijk als SEGA's. Verschillende patronen van aankleuring zijn mogelijk: nodulaire aankleuring dan wel bijna-homogene aankleuring. Zeldzaam is een gyraal aankleuringspatroon.

3.8.4 Prenatale MRI

Zoals ook al beschreven in *paragraaf 2.3* wordt er soms een prenatale MRI vervaardigd. Een prenatale MRI maakt een beter onderscheid tussen de grijze en witte stof dan een echo. Met name over dysplastische laesies kan het meer informatie verschaffen. Er wordt gebruikgemaakt van snelle sequenties zoals de HASTE, zodat moeder en het ongeboren kind niet gesedeerd hoeven te worden. Deze speciale techniek vindt plaats in gespecialiseerde centra met ervaren kinderneuroradiologen, omdat een gedegen kennis van de normale ontwikkeling van het brein noodzakelijk is om de MRI's goed te kunnen beoordelen.

3.8.5 Angiomyolipomen (AML)

De hoeksteen van het aantonen van een AML is het aantonen van vet in de laesie. Vet in een niercelcarcinoom is erg zeldzaam. De MRI en echo zijn superieur in het aantonen hiervan ten opzichte van CT. De MRI is moeilijk te gebruiken bij kleine kinderen vanwege het lange stilliggen. Een echo is alleen bruikbaar voor de nieren en niet voor andere organen. Vanwege de afwezigheid van straling en de superioriteit in het aantonen van vetweefsel wordt voor de screening gekozen voor de echo. De echo wordt vervaardigd door een met echografie ervaren radioloog of röntgenlaborant. Indien een AML echografisch niet goed af te grenzen is (en daardoor

de afmeting niet goed te bepalen is), er twijfel is over onderscheid met een niercelcarcinoom of als ingrijpen wordt overwogen (bij een laesie >2,5 cm om de grootte nauwkeuriger vast te stellen) kan een aanvullende MRI vervaardigd worden. Bij volwassenen is een CT ook een overweging. Bloedingen en necrose bemoeilijken het onderscheid tussen AML en niercelcarcinomen. Daarnaast zijn juist de AML bij TSC vaker arm aan vet en lijken daarmee meer op niercelcarcinomen. Een belangrijk onderscheid is de groei (zie *paragraaf 3.2.1*). Een ander onderscheid kan in de toekomst waarschijnlijk ook gemaakt worden op basis van het aankleuringspatroon op een 4-fase-CT. Dit is echter alleen nog maar in een niet-geblindeerde kleine studie en niet specifiek bij TSC-patiënten onderzocht.¹³⁷ Het is bekend dat AML bij TSC andere eigenschappen heeft. Dit geldt mogelijk ook voor de aankleuring op een 4-fase-CT.

Hoofdstuk 4 Literatuurlijst

1. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Richtlijn Tubereuze sclerose complex. Juli 2007. Te raadplegen via www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/Tubereuzesclerosecomplex/tabid/368/language/nl-NL/Default.aspx
2. Ahlsen G, Gillberg IC, Lindblom R, et al. Tuberous sclerosis in Western Sweden. A population study of cases with early childhood onset. *Arch Neurol* 1994;51:76-81.
3. O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, et al. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet* 1998;351:1490.
4. Van Slechtenhorst M, De Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997;277:805-8.
5. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;75:1305-15.
6. Long X, Lin Y, Ortiz-Vega S, et al. Rheb binds and regulates the mTOR kinase. *Curr Biol* 2005;15:702-13.
7. Carson RP, Fu C, Winzenburger P, et al. Deletion of Rictor in neural progenitor cells reveals contributions of mTORC2 signaling to tuberous sclerosis complex. *Hum Mol Genet* 2013;22:140-52.
8. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol* 2013;49:243-54.
9. Hoogeveen-Westerveld M, Ekong R, Povey S, et al. Functional assessment of TSC1 missense variants identified in individuals with tuberous sclerosis complex. *Hum Mutat* 2012;33:476-9.
10. Hoogeveen-Westerveld M, Ekong R, Povey S, et al. Functional assessment of TSC2 variants identified in individuals with tuberous sclerosis complex. *Hum Mutat* 2012;34:167-75.
11. Van Eeghen AM, Black ME, Pulsifer MB, et al. Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet* 2012;20:510-5.
12. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, et al. Prenatal etiologies of West syndrome. *Epilepsia* 1993;34:716-22.
13. Karvelas G, Lortie A, Scantlebury MH, et al. A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. *Seizure* 2009;18:197-201.
14. Poulat AL, Lesca G, Sanlaville D, et al. A proposed diagnostic approach for infantile spasms based on a spectrum of variable aetiology. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18:176-82.
15. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia* 2010;51:2168-74.
16. Webb DW, Osborne JP. Non-penetrance in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1991;28:417-9.
17. Staley BA, Vail EA, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex: diagnostic challenges, presenting symptoms, and commonly missed signs. *Pediatrics* 2011;127:e117-25.
18. Datta AN, Hahn CD, Sahin M. Clinical presentation and diagnosis of tuberous sclerosis complex in infancy. *J Child Neurol* 2008;23:268-73.
19. Muhler MR, Rake A, Schwabe M, et al. Value of fetal cerebral MRI in sonographically proven cardiac rhabdomyoma. *Pediatr Radiol* 2007;37:467-74.
20. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372:657-68.
21. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010;51:1236-41.
22. Curatolo P, Seri S, Verdecchia M, et al. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2001;23:502-7.
23. Jozwiak S, Kotulska K, Domanska-Pakiela D, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:424-31.
24. Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, et al. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:146-9.
25. Jansen FE, Vincken KL, Algra A, et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology* 2008;70:916-23.
26. Curatolo P, Jozwiak S, Nabbout R. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:582-6.
27. Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol* 1999;14:71-4.
28. Curatolo P, Bombardieri R, Ceminara C. Current management for epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Neurol* 2006;19:119-23.
29. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2001;23:649-53.
30. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001770.
31. Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E, et al. Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia* 2009;50:163-73.
32. Kinirons P, Cavalleri GL, O'Rourke D, et al. Vigabatrin retinopathy in an Irish cohort: lack of correlation with dose. *Epilepsia* 2006;47:311-7.
33. Jammoul F, Wang Q, Nabbout R, et al. Taurine deficiency is a cause of vigabatrin-induced retinal phototoxicity. *Ann Neurol* 2009;65:98-107.
34. Connolly MB, Henderson G, Steinbok P. Tuberous sclerosis complex: a review of the management of epilepsy with emphasis on surgical aspects. *Childs Nerv Syst* 2006;22:896-908.
35. Weiner HL, Ferraris N, LaJolie J, et al. Epilepsy surgery for children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19:687-9.
36. Koh S, Jayakar P, Dunoyer C, et al. Epilepsy surgery in children with tuberous sclerosis complex: presurgical evaluation and outcome. *Epilepsia* 2000;41:1206-13.
37. Jansen FE, Van Huffelen AC, Algra A, et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. *Epilepsia* 2007;48:1477-84.
38. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, et al. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005;46:1684-6.
39. Coppola G, Klepper J, Ammendola E, et al. The effects of the ketogenic diet in refractory partial seizures with reference to tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10:148-51.

40. Larson AM, Pfeifer HH, Thiele EA. Low glycemic index treatment for epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2012;99:180-2.
41. Elliott RE, Carlson C, Kalhorn SP, et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav* 2009;16:454-60.
42. Zamponi N, Petrelli C, Passamonti C, et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 2010;43:29-34.
43. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, 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;381:125-32.
44. Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010;363:1801-11.
45. Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2013;74:679-87.
46. Hunt A. Tuberous sclerosis: a survey of 97 cases. I: Seizures, pertussis immunisation and handicap. *Dev Med Child Neurol* 1983;25:346-9.
47. Gale JL, Thapa PB, Wassilak SG, et al. Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. A population-based case-control study. *JAMA* 1994;271:37-41.
48. Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA, et al. Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *JAMA* 1990;263:1641-5.
49. Jozwiak S, Goodman M, Lamm SH. Poor mental development in patients with tuberous sclerosis complex: clinical risk factors. *Arch Neurol* 1998;55:379-84.
50. Cherry JD. 'Pertussis vaccine encephalopathy': it is time to recognize it as the myth that it is. *JAMA* 1990;263:1679-80.
51. Prather P, De Vries PJ. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19:666-74.
52. Ferguson AP, McKinlay IA, Hunt A. Care of adolescents with severe learning disability from tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:256-62.
53. Hunt A. Tuberous sclerosis: a survey of 97 cases. III: Family aspects. *Dev Med Child Neurol* 1983;25:353-7.
54. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, et al. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med* 2003;33:335-44.
55. Bolton PF, Park RJ, Higgins JN, et al. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain* 2002;125:1247-55.
56. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19:680-6.
57. Hunt A. Development, behaviour and seizures in 300 cases of tuberous sclerosis. *J Intellect Disabil Res* 1993;37:41-51.
58. O'Callaghan FJ, Clarke AA, Hancock E, et al. Use of melatonin to treat sleep disorders in tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:123-6.
59. Hancock E, O'Callaghan F, Osborne JP. Effect of melatonin dosage on sleep disorder in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2005;20:78-80.
60. Braam W, Smits MG, Didden R, et al. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:340-9.
61. Hunt A, Shepherd C. A prevalence study of autism in tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 1993;23:323-39.
62. Smalley SL, McCracken J, Tanguay P. Autism, affective disorders, and social phobia. *Am J Med Genet* 1995;60:19-26.
63. Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, editors. *Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features, and Therapeutics*. Weinheim, Germany: Wiley-Blackwell; 2010.
64. Leclezio L, Jansen A, Whittemore VH, et al. Pilot Validation of the Tuberous Sclerosis-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) Checklist. *Pediatr Neurol* 2015;52:16-24.
65. De Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, et al. Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol* 2015;52:25-35.
66. Sahin M. Targeted treatment trials for tuberous sclerosis and autism: no longer a dream. *Curr Opin Neurobiol* 2012;22:895-901.
67. Borkowska J, Schwartz RA, Kotulska K, et al. Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis. *Int J Dermatol* 2010;50:13-20.
68. Sun P, Kohman M, Liu J, et al. Outcomes of resecting subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) among patients with SEGA-related tuberous sclerosis complex: a national claims database analysis. *Curr Med Res Opin* 2012;28:657-63.
69. Roszkowski M, Drabik K, Barszcz S, et al. Surgical treatment of intraventricular tumors associated with tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst* 1995;11:335-9.
70. Roth J, Roach ES, Bartels U, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol* 2013;49:439-44.
71. Goh S, Butler W, Thiele EA. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2004;63:1457-61.
72. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13:624-8.
73. de Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C, et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? *Neurosurgery* 2007;60:83-9; discussion 9-90.
74. Moavero R, Pinci M, Bombardieri R, et al. The management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis: a clinician's perspective. *Childs Nerv Syst* 2011;27:1203-10.
75. Berhouma M. Management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex: the neurosurgeon's perspective. *World J Pediatr* 2010;6:103-10.
76. Krueger DA, Care MM, Agricola K, et al. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology* 2013;80:574-80.
77. Franz DN, Leonard J, Tudor C, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2006;59:490-8.
78. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* 2011;364:1595-606.
79. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:140-51.
80. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioliomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:817-24.

81. Sun P, Krueger D, Liu J, et al. Surgical resection of subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs) and changes in SEGA-related conditions: a US national claims database study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:651-6.
82. Amin S, Carter M, Edwards RJ, et al. The outcome of surgical management of subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:36-44.
83. Jozwiak S, Nabbut R, Curatolo P. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:348-52.
84. Teng CF, Wu HC, Tsai HW, et al. Novel feedback inhibition of surface antigen synthesis by mammalian target of rapamycin (mTOR) signal and its implication for hepatitis B virus tumorigenesis and therapy. *Hepatology* 2011;54:1199-207.
85. Mizuno S, Yamagishi Y, Ebinuma H, et al. Progressive liver failure induced by everolimus for renal cell carcinoma in a 58-year-old male hepatitis B virus carrier. *Clin J Gastroenterol* 2013;6:188-92.
86. Sezgin Goksu S, Bilal S, Coskun HS. Hepatitis B reactivation related to everolimus. *World J Hepatol* 2013;27:5:43-5.
87. Pilotte AP, Hohos MB, Polson KM, et al. Managing stomatitis in patients treated with Mammalian target of rapamycin inhibitors *Clin J Oncol Nurs* 2011;15:E83-9.
88. Van Baal JG, Smits NJ, Keeman JN, et al. The evolution of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *J Urol* 1994;152:35-8.
89. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, et al. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One* 2013;8:e63910.
90. Franz DN. Non-neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19:690-8.
91. 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;32:848-50.
92. Patel U, Simpson E, Kingswood JC, et al. Tuberose sclerosis complex: analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal-fat-containing angiomyolipoma. *Clin Radiol* 2005;60:665-73; discussion 3-4.
93. Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int* 2009;105:101-6.
94. Bissler JJ, Racadio J, Donnelly LF, et al. Reduction of postembolization syndrome after ablation of renal angiomyolipoma. *Am J Kidney Dis* 2002;39:966-71.
95. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, et al. Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and VEGF-D levels decrease. *PLoS One* 2011;6:e23379.
96. Davies DM, De Vries PJ, Johnson SR, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res* 2011;17:4071-81.
97. Mourikis D, Chatziioannou A, Antoniou A, et al. Selective arterial embolization in the management of symptomatic renal angiomyolipomas. *Eur J Radiol* 1999;32:153-9.
98. Duerr M, Glander P, Diekmann F, et al. Increased incidence of angioedema with ACE inhibitors in combination with mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;5:703-8.
99. Haidinger M, Hecking M, Weichhart T, et al. Sirolimus in renal transplant recipients with tuberous sclerosis complex: clinical effectiveness and implications for innate immunity. *Transpl Int* 2010;23:777-85.
100. Rosado C, Garcia-Cosmes P, Fraile P, et al. Tuberous sclerosis associated with polycystic kidney disease: effects of rapamycin after renal transplantation. *Case Rep Transplant* 2013;2013:397087.
101. Jozwiak S, Pedich M, Rajszyz P, et al. Incidence of hepatic hamartomas in tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1992;67:1363-5.
102. Dumortier J, Guillaud O, Walter T, et al. Liver transplantation for multiple angiomyolipomas complicating tuberous sclerosis complex. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:494-8.
103. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS, et al. Lymphangiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest* 2013;144:578-85.
104. Fesslova V, Villa L, Rizzuti T, et al. Natural history and long-term outcome of cardiac rhabdomyomas detected prenatally. *Prenat Diagn* 2004;24:241-8.
105. DiMario FJ Jr, Diana D, Leopold H, et al. Evolution of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35:615-9.
106. Harding CO, Pagon RA. Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma. *Am J Med Genet* 1990;37:443-6.
107. Groves AM, Fagg NL, Cook AC, et al. Cardiac tumours in intrauterine life. *Arch Dis Child* 1992;67 (10 Spec No):1189-92.
108. Smythe JF, Dyck JD, Smallhorn JF, et al. Natural history of cardiac rhabdomyoma in infancy and childhood. *Am J Cardiol* 1990;66:1247-9.
109. Yinon Y, Chitayat D, Blaser S, et al. Fetal cardiac tumors: a single-center experience of 40 cases. *Prenat Diagn* 2010;30:941-9.
110. Mas C, Penny DJ, Menahem S. Pre-excitation syndrome secondary to cardiac rhabdomyomas in tuberous sclerosis. *J Paediatr Child Health* 2000;36:84-6.
111. Shiono J, Horigome H, Yasui S, et al. Electrocardiographic changes in patients with cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis. *Cardiol Young* 2003;13:258-63.
112. Shaaya EA, Hirshberg JS, Rabe OT, et al. Cardiac fat-containing lesions are common in tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet A* 2013;161A:1662-5.
113. Demir HA, Ekici F, Yazal Erdem A, et al. Everolimus: a challenging drug in the treatment of multifocal inoperable cardiac rhabdomyoma. *Pediatrics* 2012;130:e243-7.
114. Kocabas A, Ekici F, Cetin II, et al. Cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis complex in 11 children: presentation to outcome. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30:71-9.
115. Tiberio D, Franz DN, Phillips JR. Regression of a cardiac rhabdomyoma in a patient receiving everolimus. *Pediatrics* 2011;127:e1335-7.
116. Sauter M, Sigl J, Schotten KJ, et al. Association of oestrogen-containing contraceptives with pulmonary lymphangiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex - Findings from a survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2014;19:39-44.
117. Zapardiel I, Delafuente-Valero J, Bajo-Arenas JM. Renal angiomyolipoma during pregnancy: review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72:217-9.
118. Oranje AP, De Waard-van der Spek FB. *Handboek kinderdermatologie*. Utrecht: De Tijdstroom; 1996.
119. Weiss ET, Geronemus RG. New technique using combined pulsed dye laser and fractional resurfacing for treating facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Lasers Surg Med* 2010;42:357-60.
120. Weinberger CH, Endrizzi B, Hook KP, et al. Treatment of angiofibromas of

- tuberous sclerosis with 5-aminolevulinic acid blue light photodynamic therapy followed by immediate pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 2009;35:1849-51.
121. Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, et al. Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. *Drugs R D* 2012;12:121-6.
122. Salido R, Garnacho-Saucedo G, Cuevas-Asencio I, et al. Sustained clinical effectiveness and favorable safety profile of topical sirolimus for tuberous sclerosis - associated facial angiofibroma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;26:1315-8.
123. Sampson JR, Attwood D, Al Mughery AS, Reid JS. Pitted enamel hypoplasia in tuberous sclerosis. *Clin Genet* 1992;42:50-2.
124. Lygidakis NA, Lindenbaum RH. Pitted enamel hypoplasia in tuberous sclerosis patients and first-degree relatives. *Clin Genet* 1987;32:216-21.
125. Lygidakis NA, Lindenbaum RH. Oral fibromatosis in tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:725-8.
126. Aronow ME, Nakagawa JA, Gupta A, et al. Tuberous sclerosis complex: genotype/phenotype correlation of retinal findings. *Ophthalmology* 2012;119:1917-23.
127. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:420-3.
128. Kranias G, Romano PE. Depigmented iris sector in tuberous sclerosis. *Am J Ophthalmol* 1977;83:758-9.
129. Lucchese NJ, Goldberg MF. Iris and fundus pigmentary changes in tuberous sclerosis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1981;18:45-6.
130. Williams R, Taylor D. Tuberous sclerosis. *Surv Ophthalmol* 1985;30:143-54.
131. Welge-Lussen L, Latta E. [Tuberous sclerosis with megalocornea and coloboma of the iris (author's transl)]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1976;168:557-63.
132. Li LH, Li N, Zhao JY, et al. Findings of perinatal ocular examination performed on 3573, healthy full-term newborns. *Br J Ophthalmol* 2013;97:588-91.
133. Northrup H, Wheless JW, Bertin TK, et al. Variability of expression in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1993;30:41-3.
134. Van Eeghen AM, Ortiz-Teran L, Johnson J, et al. The neuroanatomical phenotype of tuberous sclerosis complex: focus on radial migration lines. *Neuroradiology* 2013;55:1007-14.
135. Inoue Y, Nemoto Y, Murata R, et al. CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis. *Brain Dev* 1998;20:209-21.
136. Kalantari BN, Salamon N. Neuroimaging of tuberous sclerosis: spectrum of pathologic findings and frontiers in imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:W304-9.
137. Pierorazio PM, Hyams ES, Tsai S, et al. Multiphasic enhancement patterns of small renal masses (≤ 4 cm) on preoperative computed tomography: utility for distinguishing subtypes of renal cell carcinoma, angiomyolipoma, and oncocytoma. *Urology* 2013;81:1265-71.

Hoofdstuk 5 Bijlagen

Bijlage 1. 'Levels of evidence'. Relatie tussen 'Evidence quality for grades of evidence' en niveau van conclusie op basis van kwaliteit van bewijs conform Classificatieschema van CBO.

'Evidence quality'-symbool	'Evidence quality'-omschrijving	Niveau van conclusie	Omschrijving niveau van conclusie
A	Well-designed randomized controlled trials or diagnostic studies performed on a population similar to the guideline's target population.	1	Meerdere gerandomiseerde dubbelblinde vergelijkende klinische onderzoeken van goede kwaliteit en van voldoende omvang of meerdere onderzoeken ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die alle de index- en referentietest hebben gehad.
B	Randomized controlled trials or diagnostic studies with minor limitations; overwhelmingly consistent evidence from observational studies.	2	Meerdere vergelijkende onderzoeken, maar niet met alle kenmerken zoals genoemd onder 1 (hieronder valt ook patiënt-controleonderzoek, cohortonderzoek), of meerdere onderzoeken ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle onder 1 genoemde kenmerken.
C	Observational studies (case-control and cohort design).		
D	Case reports, animal studies, reasoning from first principals.	3	Niet-vergelijkend onderzoek.
	Expert opinion.	4	Mening van deskundigen.

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.



Wat doet de STSN?

Stichting Tubereuze Sclerose Nederland (STSN)

STSN is een landelijke, internationaal samenwerkende organisatie van mensen met Tubereuze Sclerose Complex (TSC), hun partners, ouders of verzorgers en familieleden en van bij STSN aangesloten deskundigen.

STSN behartigt de belangen van en verleent service en ondersteuning aan alle mensen in Nederland die te maken hebben met TSC en de gevolgen daarvan.

STSN stelt zich vooral tot doel de realisatie van een optimale kwaliteit van leven en van zorg voor mensen met TSC, waarbij bovendien de verdere overerving van TSC zoveel mogelijk kan worden voorkomen. Hiertoe zijn nodig goede en volledige informatie, snelle diagnose, tijdige behandeling, zorg op maat en goede, persoonlijke begeleiding en ondersteuning bij het leren omgaan met deze aandoening. STSN vindt verder dat mensen met TSC zoveel als hun aandoening toestaat zelf de regie in eigen hand moeten kunnen houden.

STSN tracht haar doelstelling te bereiken door:

- Belangenbehartiging
- Informatievoorziening
- Lotgenotencontact
- Samenwerking met relevante personen en organisaties
- Stimuleren van concentratie van zorg in landelijk werkzame expertisecentra
- Stimuleren van wetenschappelijk onderzoek
- Fondsenwerving

De kennis die hiervoor nodig is, verkrijgt STSN in de eerste plaats van mensen met TSC, ouders, verzorgers en familieleden en daarnaast van zorgverleners (artsen, gedragsdeskundigen) en van wetenschappelijk onderzoekers. STSN verzamelt en bundelt deze kennis die het fundament vormt voor haar activiteiten. STSN wil de functie van landelijk bekend 'marktplein' vervullen voor mensen met TSC, hun ouders, verzorgers, partners en andere betrokkenen zoals zorgverleners en wetenschappers. Hier ontmoeten zij elkaar en vinden direct betrokkenen informatie en ondersteuning.

Belangenbehartiging

STSN behartigt de belangen van alle mensen met TSC. Zo staat zij bij zorgaanbieders op de bres voor kwaliteit van zorg door te pleiten voor een gedifferentieerd en goed zorgaanbod dat uitgaat van de vraag van de gebruiker. Aansluitend daaraan streeft STSN in haar contacten met zorgverzekeraars naar een ideaal pakket van verzekerde zorg. Samen met andere patiëntenorganisaties voert STSN een krachtig pleidooi voor de belangen van mensen met TSC.

Waar STSN ooit startte met een kleine adviesgroep van medisch specialisten wordt er nu met vele deskundigen op allerlei met name medisch en gedragsgebied samengewerkt in een expertnetwerk.

Mede dankzij de initiatieven van STSN is er nu een goede infrastructuur voor TSC in Nederland: DNA-onderzoek naar TSC wordt gedaan bij de afdeling Klinische Genetica van het Erasmus MC in Rotterdam, men kan bij het Sylvia Tóth Centrum (Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht) en het Sophia Kinderziekenhuis (Erasmus MC, Rotterdam) terecht voor TSC-diagnostiek en follow-up bij kinderen, er is een speciale polikliniek voor volwassenen met TSC bij het Universitair Medisch Centrum Utrecht en een landelijk werkzaam Expertiseteam TSC en Gedrag.

Ook stimuleert STSN (samen met Stichting Michelle) het medisch onderzoek betreffende TSC. Zo werd er vanaf het eind van de jaren tachtig van de vorige eeuw actieve medewerking verleend aan het onderzoek vanuit de afdeling Klinische Genetica in Rotterdam naar de genetische oorsprong van TSC. Dit leidde tot de lokalisatie van het *TSC2*-gen in 1993 en het *TSC1*-gen in 1997.

In Rotterdam vindt neurowetenschappelijk onderzoek plaats naar TSC, onder andere met muizenmodellen die de ziekte hebben. Daarnaast stimuleert STSN gezamenlijk Rotterdams en Utrechts onderzoek naar het effect van mTOR-remmers op epilepsie bij jonge kinderen met TSC en op cognitie en gedrag bij oudere kinderen en volwassenen. Het centrum in Utrecht heeft meegewerkt aan een internationale studie van een mTOR-remmer bij personen met angiomyolipomen.

Ook het onderzoek naar gedragsaspecten bij TSC wordt gestimuleerd. Voorbeelden hiervan zijn de publicatie van Hubbeling en Mulder in 2000 en het lopende onderzoek 'TSC

in verschillende levensfasen' (Expertiseteam TSC en Gedrag). Via nationale en internationale contacten wordt getracht deze kennis verder uit te bouwen, hetgeen weer ten goede komt aan de mensen die zijn aangesloten bij STSN.

Informatievoorziening

STSN geeft voorlichting over de vele aspecten van leven met TSC, zowel aan de mensen die bij STSN zijn aangesloten, als naar buiten. Onder meer gebeurt dit in goed leesbare brochures, filmpjes, een eigen tijdschrift (het TSC Contact) en via de website (www.stsn.nl), zodat betrokkenen beter in staat zijn zelfstandig en bewust beslissingen te nemen.

Ook informeert STSN systematisch een aantal relevante doelgroepen en instanties om TSC goed op de kaart te zetten en te houden én om de mogelijkheden van STSN te etaleren. Denk bijvoorbeeld aan publicaties in vaktijdschriften, links met websites, affiches of gerichte mailings. Denk aan kinderartsen, artsen verstandelijk gehandicapten, neurologen, huisartsen, gedragswetenschappers, enz. Ook wordt actief gebruikgemaakt van facebook en twitter.

STSN organiseert bij elk lustrum samen met het expertnetwerk een wetenschappelijk symposium over TSC.

Lotgenotencontact

STSN organiseert contacten met lotgenoten om onder deskundige begeleiding van elkaars ervaringen te leren. Dit gebeurt op verschillende manieren.

Op de eerste plaats is er jaarlijks een grote landelijke contactdag voor alle STSN'ers. Hier worden naast presentaties en 'wandelingen' ook workshops en gespreksgroepen gehouden. Hoewel nieuwkomers hier vaak nog tegenop zien, wordt de dag uiteindelijk als een feest van herkenning ervaren. Ook is er jaarlijks een familiedag.

Daarnaast wordt er elk jaar een aantal kleinere bijeenkomsten gehouden; soms rond een bepaald thema, soms rond een bepaalde leeftijdsgroep (bijvoorbeeld ouders met jonge kinderen met TSC; of jongvolwassenen met TSC) of rond een probleemgebied. Dit alles onder deskundige begeleiding. Op de website is er een forum voor STSN'ers. Daarnaast fungeert het secretariaat als een telefonische vraagbaak, respectievelijk hulplijn.

Samenwerken

Samenwerken is voor STSN van groot belang. Zeker omdat TSC een zeldzame ziekte is. Voor haar partners is de STSN een waardevolle organisatie vanwege haar kennis van het omgaan en leven met TSC. STSN zoekt de samenwerking, omdat door de bundeling van krachten meer resultaten kunnen worden geboekt. In samenwerking benutten partners over en weer kennis, ervaring en relaties.

Voor wat betreft overstijgende vraagstukken zoals kwaliteits-

systemen of financiering wordt samengewerkt met organisaties die op deze terreinen actief zijn. Zo werkt STSN samen met Vereniging van Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP), Chronisch zieken en Gehandicapten Raad Nederland (CG-Raad) en Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF). Organisaties die zich op landelijk niveau richten op de bredere patiëntenbeweging als geheel.

Daarnaast wordt samengewerkt met patiëntenorganisaties die actief zijn op verwante terreinen, zoals Epilepsievereniging Nederland, Nierpatiëntenvereniging en Nederlandse Vereniging voor Autisme.

STSN zoekt ook de samenwerking met partners zoals zorginstellingen, hulpverleners, zorgverzekeraars en de wetenschappelijke wereld. Zo vervult STSN een rol bij de ontwikkeling van effectieve zorg, medische en sociale begeleiding of de bevordering van betere voorlichting en van wetenschappelijk onderzoek. En dat vereist goede contacten met onder meer de desbetreffende specialisten.

De hierboven genoemde faciliteiten als de TSC-poli's en het Expertiseteam TSC en Gedrag zijn rechtstreekse gevolgen van deze aanpak.

Stimuleren van concentratie van zorg in landelijk werkzame expertisecentra

TSC is een multi-orgaanaandoening. Dat betekent dus per definitie dat samenwerking noodzakelijk is om tot integrale zorg voor TSC-patiënten te komen. Onder het kopje belangenbehartiging werd de infrastructuur voor TSC in Nederland al beschreven. Ook op andere plaatsen wordt TSC-gerelateerd relevant werk gedaan. Jaarlijks belegt STSN een expertmeeting om kennis en ideeën te delen en verdere samenwerking te stimuleren.

Stimuleren van wetenschappelijk onderzoek

STSN werkt intensief samen met partner Stichting Michelle in het stimuleren van wetenschappelijk onderzoek naar TSC. Stichting Michelle bevordert en financiert dit onderzoek (www.stichtingmichelle.nl).

Fondsenwerving

Om de continuïteit en kwaliteit van de door de STSN geboden dienstverlening te garanderen, is fondsenwerving een essentiële activiteit van de STSN.

Stichting Tubereuze Sclerosis Nederland (STSN): www.stsn.nl

