

Informatie voor de
huisarts over

Tubereuze Sclerose Complex

HERZIENE VERSIE 2014



VSOP



TSC Stichting Tubereuze Sclerose Nederland



nederlands huisartsen
genootschap

Algemene aandachtspunten bij de begeleiding van patiënten met zeldzame ziekten

Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen bepaalde aandachtspunten in het overzicht niet of minder van toepassing zijn. Verschillende van de hieronder genoemde aandachtspunten zijn vanzelfsprekend, maar voor de volledigheid opgenomen. Het overzicht is voortgekomen uit meningsvormend onderzoek naar de taakopvatting van huisartsen op het gebied van neuromusculaire ziekten* en geschikt gemaakt voor zeldzame ziekten in het algemeen.

Na het stellen van de diagnose

- De patiënt op korte termijn actief benaderen zodra de specialistische diagnose bekend is.
- Zonodig navragen hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de ouders is ervaren; nagaan of iets in die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie negatief beïnvloed heeft.
- Toetsen in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Navragen welke afspraken met de patiënt en/of de ouders gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreken met de patiënt en/of de ouders wat van de huisarts verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

Gedurende de ziekte

- Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het beloop van de ziekte bewaakt.
- Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige specialisten).
- Eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Zelf behandelen/begeleiden/verwijzen bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziekte gebonden risico's, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Kennis hebben van de effecten van de ziekte op gewone aandoeningen zoals longontsteking, blaasontsteking, griep(vaccinatie).
- Bewust zijn van extra ziekte gebonden risico's en de patiënt en de betrokkenen daarop attenderen.
- Doorverwijzen naar de juiste hulpverleners bij complicaties.

- Alert zijn op fysieke of emotionele uitputting van de naaste omgeving bij (zwaarder wordende) mantelzorgtaken.
- Signaleren van en anticiperen op niet-medische vragen en problemen ten gevolge van diagnose en ziekte.
- Ondersteunen bij praktische en psychosociale hulpvragen (aanpassingen, voorzieningen).
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met despeciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Anticiperen op vragen rondom het levenseinde.

Rondom het levenseinde

- Bewust zijn van en de patiënt en de betrokkenen attenderen op extra ziekte gebonden risico's in deze fase.
- Wensen rond levenseinde tijdig bespreken en alert zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin.
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Beleid afspreken voor crisissituaties.
- Zonodig inschakelen van thuiszorg.
- Anticiperen op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in de overlijdensfase dit noodzakelijk maken.
- Verlenen van palliatieve zorg/stervensbegeleiding.
- Verlenen van nazorg aan nabestaanden.

* *Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk' 2006 E.C. Eijssens.*

* *Generiek zorgthema huisartsgeneeskundige zorg 2012 S.A. Hendriks*

Tubereuze Sclerose Complex

Tubereuze Sclerose Complex (TSC, de ziekte van Bourneville-Pringle) is een zeldzame autosomale, dominant-erfelijke ziekte die behoort tot de groep van de neurocutane aandoeningen. TSC wordt veroorzaakt door mutaties in het TSC1-gen gelegen op chromosoom 9 of mutaties in het TSC2-gen gelegen op chromosoom 16. Bij 60-70% van de TSC-patiënten is er sprake van een spontane mutatie. TSC komt meestal op de zuigelingenleeftijd of op de vroege kinderleeftijd tot uiting. Kenmerkend zijn de hamartomen die zich in diverse organen kunnen ontwikkelen. Deze goedaardige tumoren leiden vaak tot epilepsie, een verstandelijke beperking, gedragsproblemen, afwijkingen van de huid en/ of mondholte, nier-, long-, hart- en/of oogproblemen. Naast leeftijdsafhankelijke penetrantie van de klachten is er sprake van een zeer grote interindividuele verscheidenheid in de klinische presentatie, de ernst van de klachten en het verstandelijk functioneren. Vroegtijdige diagnosestelling is niet altijd eenvoudig. Na het stellen van de diagnose kan (presymptomatisch) onderzoek van de familieleden door een klinisch geneticus worden verricht.

Het beloop en de prognose worden bepaald door eventuele complicaties. De levensverwachting is bij complicaties gemiddeld 9 jaar korter dan normaal. Bij een weinig gecompliceerd beloop is de levensverwachting meestal normaal. De behandeling van TSC is voornamelijk symptomatisch: o.a. met medicijnen (bijvoorbeeld anti-epileptica), door embolisatie van vaatrijke en snel bloedende hamartomen, vooral in de nieren, door chirurgische behandeling van de tumoren, en/of door dermatologische lasertherapie.

Nieuwe therapeutische mogelijkheden zijn meer curatief gericht. De medicijnen sirolimus (rapamycine) en everolimus zijn remmers van het mTOR (mammalian target of rapamycin) complex, en hebben dus een effect dat analoog is aan dat van het intacte hamartine-tuberine complex (zie kader hieronder). Zij remmen celdeling en celgroei. Momenteel zijn zij de behandeling van eerste keus bij hamartomen (angiomyolipomen) van de nieren die groter zijn dan 3 – 3,5 cm (bij grotere angiomyolipomen is het risico op bloeding erg hoog); everolimus is ook geschikt bevonden als adjuvante therapie bij subependymale reusceltumoren in de hersenen (SEGA), waar een operatie nog steeds eerste keus is. Als zalf of crème worden mTOR remmers ook met succes toegepast bij de behandeling van angiofibromen in het gezicht. Onderzoek wordt momenteel gedaan naar het effect van mTOR remmers op al tijdens de zwangerschap ontstane afwijkingen, zoals de cerebrale afwijkingen die bij veel TSC patiënten leiden tot epilepsie, verstandelijke handicap en neuropsychiatrische afwijkingen zoals autisme.

Naast deze therapeutische opties is (preventieve) begeleiding van gedragsproblemen vaak noodzakelijk.

Vervolgonderzoeken van de diverse organen zijn van belang omlater optredende symptomen te ontdekken of bij toename van de bestaande afwijkingen deze behandelingen tijdig te kunnen starten of zo mogelijk aan te passen.

De zorg voor TSC-patiënten is multidisciplinair georganiseerd en (de coördinatie van zorg) vindt bij voorkeur plaats in de gespecialiseerde centra.

ENKELE FEITEN

Vóórkomen

- **Prevalentie** De prevalentie wordt geschat op 1/6.000 tot 1/10.000 inwoners. Naar schatting zijn er in Nederland ongeveer 1.500-2.500 patiënten met TSC. De huisarts met een normpraktijk van 2.500 patiënten, die dertig jaar werkt, ziet waarschijnlijk ten hoogste 1 patiënt (0.25-0.4 patiënt per normpraktijk). Door het erfelijke aspect zullen er soms meerdere patiënten per huisartsenpraktijk zijn.
- **Incidentie** Er worden in Nederland jaarlijks ongeveer 20-30 kinderen met TSC geboren (200.000 geboorten).
- De exacte prevalentie- en incidentiecijfers zijn onbekend omdat bij patiënten zonder of met milde symptomen niet

altijd een diagnose wordt gesteld.

- **Geslachtsverdeling** De geslachtsverdeling is gelijk.
- **Etniciteit** TSC komt in alle bevolkingsgroepen voor.

Erfelijkheid en etiologie

- TSC is een autosomale, dominant-erfelijke aandoening. De kans voor elk kind van een persoon met TSC om de aandoening van deze ouder te erven is 50%. Een derde van de patiënten heeft een eerstegraads familielid met TSC. Bij de overige 60-70% is de patiënt de eerst aangedane persoon in de familie: de mutatie is 'de novo' ontstaan.

- Er zijn twee genafwijkingen die TSC kunnen veroorzaken. Het TSC1-gen op chromosoom 9 codeert voor de aanmaak van het eiwit hamartine. Het TSC2-gen op chromosoom 16 codeert voor de aanmaak van het eiwit tuberine. Hamartine en tuberine vormen samen een complex dat remmend werkt op de activiteit van mTOR (zie schema in figuur bijlage 3). mTOR is onmisbaar voor het bevorderen van celdeling, celgroei, celdifferentiatie en het vormen van netwerken van cellen, vooral zenuwcellen. Het wegvallen van de regulerende werking van het hamartine-tuberine complex leidt tot ontsporing van de mTOR activiteit, met abnormale celgroei (reuscellen), celwoekeringen en afwijkingen in de organisatie en differentiatie van cellen en weefsels tot gevolg. Hierdoor kunnen hamartomateuze gezwellen ontstaan.
- Bij ongeveer 10-15% van de patiënten die voldoen aan de diagnostische criteria wordt (nog) geen mutatie in deze twee genen gevonden. Bij een klein aantal families (5-10%) is er sprake van mozaïcisme: de mutatie is dan niet in alle cellen aanwezig.
- Er zijn tot op heden meer dan 1.200 mutaties in het TSC1-gen en het TSC2-gen gevonden die TSC kunnen veroorzaken. Daarnaast zijn er zeer veel polymorfismen (varianten van normaal) bekend in deze genen. Mogelijk is de grote klinische variabiliteit gerelateerd aan de vele verschillende mutaties. Binnen een familie met dezelfde mutatie kan de klinische presentatie ook erg verschillend zijn (wisselende expressie).
- Er worden vaker mutaties in het TSC2-gen gevonden dan in het TSC1-gen.
- In families met TSC (erfelijke vorm) wordt in 30% van de gevallen een mutatie in het TSC1-gen gevonden. TSC2-genmutaties komen bij 50% voor in deze families. Bij de overige 20% is de mutatie niet bekend.
- Bij patiënten met een 'de novo' mutatie worden vaker mutaties in het TSC2-gen gevonden (60-70%).
- Mutaties in het TSC2-gen lijken tot een klinisch ernstiger ziektebeeld met meer complicaties te leiden dan TSC1-genmutaties.

Beloop

- Er is een zeer grote interindividuele verscheidenheid in klinische presentatie en ernst van de klachten.
- De symptomen van TSC kunnen aangeboren zijn of op latere leeftijd optreden. Sommige symptomen hebben een kenmerkende beginleeftijd.
- De meeste symptomen nemen toe met de leeftijd.
- Soms worden cardiale rhabdomyomen vastgesteld bij prenataal echografisch onderzoek. Deze geven bij de geboorte meestal geen klachten. In de loop van de eerste zes maanden kunnen epileptische aanvallen de eerste tekenen van TSC zijn.
- Een eventuele achterstand in de ontwikkeling kan in de loop van de tijd (meestal in de eerste levensjaren) duidelijk worden.
- De levensverwachting is gemiddeld 9 jaar korter. Deze kan worden beïnvloed door complicaties van de tumoren, zoals status epilepticus, hydrocefalus, nierbloedingen, hart- en longproblemen. Bij een weinig gecompliceerd beloop is er meestal een normale levensverwachting.

Diagnose

- De klinische diagnose wordt meestal gesteld door een (kinder-)neuroloog op basis van het klinisch beeld en beeldvormend onderzoek (MRI). Voor nadere diagnostiek en verdere begeleiding verwijst de (kinder-)neuroloog naar één van de gespecialiseerde centra (zie Consultatie en verwijzing).
- De klinische diagnose wordt gesteld op basis van primaire (majeure) en secundaire (mineure) kenmerken. Voor het stellen van de diagnose is de aanwezigheid van 2 majeure criteria of 1 majeur en tenminste 2 mineure criteria noodzakelijk. Deze criteria (opgesteld door Northrup e.a. 2013) worden genoemd in de tabel (zie Bijlage 1).
- De genetische diagnose wordt gesteld door middel van het aantonen van een mutatie of deletie van het TSC1 of TSC2 gen. Dit onderzoek is complex en daarom ook tijdrovend (enkele maanden). Bij ongeveer 85-90% van de personen met een klinisch zekere TSC-diagnose kan de oorzakelijke mutatie in het TSC1 of TSC2-gen worden aangetoond.
- De klassieke trias epilepsie, verstandelijke beperking en faciale angiofibromen komt bij 29% van de patiënten voor. Bij 65% wordt niet de volledige trias gezien en bij 6% is geen van de kenmerken van de klassieke trias aanwezig.
- Specialistisch onderzoek voor het stellen van de diagnose bestaat o.a. uit:
 - dermatologisch onderzoek, inclusief onderzoek m.b.v. de Wood-lamp (UV licht);
 - neurologisch onderzoek met MRI- of CT-scan van de hersenen, aangevuld met EEG en neuropsychologisch onderzoek;
 - echoscopisch onderzoek of MRI- of CT-scan van de buikorganen (nieren, lever, pancreas).
 Deze onderzoeken kunnen (op indicatie) worden uitgebreid met:
 - onderzoek van de nieren/nierfunctie (o.a. bloedonderzoek, urineonderzoek, CT-scan) en een bloeddrukmeting;
 - een cardiologisch consult met o.a. een ECG en een echocardiografisch onderzoek;
 - oogheelkundig onderzoek;
 - een consult bij de tandarts/orthodontist;
 - CT-onderzoek van de longen met eventueel een longfunctieonderzoek. Dit is geïndiceerd bij vrouwen met TSC omdat de longaandoening lymfangioleiomyomatosis (LAM) afhankelijk is van circulerende oestrogenen;
 - psychodiagnostisch onderzoek. Dit wordt gedaan bij aanwijzingen voor een achterstand in de intellectuele of sociaal emotionele ontwikkeling;

- kinderpsychologisch of psychiatrisch onderzoek. Dit kan worden verricht om eventueel autisme, ADHD of andere psychiatrische problematiek te onderkennen.
- Sinds de invoering in 2007 van een structureel echografisch onderzoek (SEO) bij een zwangerschapsduur van 20 weken wordt het cardiale rhabdomyoom nu soms eerder ontdekt. Het cardiale rhabdomyoom heeft een sterke associatie met TSC en kan vroegtijdige diagnose van TSC in de toekomst waarschijnlijk beter mogelijk maken. Lang niet alle rhabdomyomen die bij de geboorte worden ontdekt zijn echter zichtbaar bij het SEO.

Optreden van andere ziekten

- **Polycysteuze nierziekte** Bij 2-3% van de patiënten met TSC komen cystenieren voor. Het kan een uiting zijn van een 'contiguous gene syndrome': behalve het TSC2-gen is ook het gen voor het ontstaan van Autosomaal Dominante cystenieren gedeleteerd. Dit gen ligt naast het TSC2-gen. Deze cystenieren treden op de zuigelingenleeftijd of de vroege kinderleeftijd op en leiden meestal op jongvolwassen leeftijd tot nierinsufficiëntie.
- **Niercelcarcinoom** De incidentie van het niercelcarcinoom is even hoog als in de normale populatie, maar bij TSC komt dit carcinoom op gemiddeld jongere leeftijd voor (28 jaar vs. 53 jaar).

SYMPTOMEN

Symptomen ten gevolge van Hartafwijkingen

- **Cardiale rhabdomyomen** Het cardiaal rhabdomyoom is het vroegste symptoom bij TSC (20-28 weken zwangerschapsduur). Tachtig procent van de kinderen met TSC heeft deze goedaardige tumoren bij de geboorte. Bij tumoren die intra-uterien al zeer groot zijn en hierdoor myocarddysfunctie of obstructie van de hartkamers veroorzaken, is de kans op overlijden rond de geboorte groot. Dit komt zeer zelden voor. Het cardiaal rhabdomyoom geeft meestal na de geboorte geen klachten. Risico's zijn obstructie van de bloedstroom of *hartritmestoornissen*. Bij auscultatie kunnen *souffles* worden gehoord. Cardiale rhabdomyomen vertonen spontane regressie met name tijdens de eerste zes levensjaren en zij komen daarom op de volwassen leeftijd vrijwel niet meer voor.
- **Cardiale lipomen** Cardiale lipomen treden met name op de volwassen leeftijd op. Deze vetophopingen op de ventrikelwand komen bij 60% van de TSC-patiënten voor. *Hartritmestoornissen* kunnen het gevolg zijn, maar over het algemeen zijn deze lipomen *asymptomatisch*.

Symptomen ten gevolge van afwijkingen in het CZS

- **Epilepsie** 70-80% van de TSC-patiënten heeft epilepsie. Dit is de meest voorkomende reden voor medische consultatie. De epilepsie is het gevolg van afwijkingen in het hersenweefsel (corticale tubers¹, sub-ependymale noduli², sub-ependymalereuscelastrocytomen³ en verspreide grijze en witte stofafwijkingen). Bij 70% van deze patiënten begint de epilepsie in het eerste levensjaar: vaak in de vorm van *salaamkrampen*. Bij deze typische aanvalsvorm buigt het kind met het hoofd en de romp gedurende enkele seconden voorover terwijl de beide armen worden uitgestrekt. Liggende kinderen tillen daarbij ook de benen gestrekt op. De epileptische aanvallen kunnen soms lastig te onderkennen zijn. Zo kan men aanvankelijk aan andere vormen van aanvallen denken (bijvoorbeeld koortsstuipen). De kwaliteit van leven kan door vele aanvallen en bijwerkingen van medicatie nadelig

worden beïnvloed.

Epilepsie treedt in veel gevallen ook 's nachts op. Door de *verstoorde nachtrust* kan de patiënt overdag last hebben van buitengewone vermoeidheid. Het optreden van nachtelijke aanvallen kan ook de nachtrust van de ouder(s) of de partner verstoren.

Er is een sterke samenhang tussen het optreden van de epilepsie en een *verstandelijke beperking*. De prognose voor de cognitieve ontwikkeling is ongunstiger wanneer de epilepsie optreedt in het eerste levensjaar.

- **Reuscelastrocytomen SEGA's** (subependymale reuscelastrocytomen) zijn goedaardige tumoren die een obstructie-hydrocefalus kunnen geven. De symptomen kunnen zijn: *hoofdpijn, braken, bewustzijnsdaling, gedragsverandering, ataxie, visusdaling en soms ook toename van de epileptische aanvallen*. De 'life-time incidentie' is 20%. De reuscelastrocytomen groeien met name tijdens de puberteit.
- **Gedragsproblemen/-stoornissen, agressiviteit, psychiatrische en neuropsychologische problematiek** Neuropsychologische, gedrags- en/of psychiatrische problematiek komt in meer of mindere mate bij bijna alle TSC-patiënten voor. De frequentie van autisme, ADHD en andere psychiatrische problematiek is in deze patiëntengroep zo hoog dat deze stoornissen niet verklaard kunnen worden door co-morbiditeit. De hersenafwijkingen liggen waarschijnlijk ten grondslag aan de problematiek. De aandacht is meestal gericht op de somatische problemen, maar de psychiatrische problematiek is vaak minstens zo ingrijpend voor de patiënt en zijn omgeving.
 - Vier kernsymptomen van de gedragsproblemen:
 1. Niet corrigeerbaar zijn;
 2. Dwangmatigheid;
 3. Contactstoornis/moeite om contact vorm te geven;
 4. Onvoorspelbaarheid in gedrag.
 Deze kernsymptomen kunnen ook passen bij de diagnose Autisme Spectrum Stoornis (ASS).

1. Hamartomen in de cortex (hersenschors)

2. Ophopingen van abnormale cellen (astrocyten) rond de hersenventrikels

3. Tumor rond de hersenventrikels die ontstaat uit astrocyten (met zgn. reuscellen)

- **Agressiviteit** Agressiviteit kan, vaak als uiting van frustratie, voorkomen bij volwassenen en kinderen. Het gaat om *agitatie, gerichte of ongerichte agressie (bijten/gillen)* en *automutilatie*.
- **Psychiatrische problematiek** *Angststoornissen, depressie* en *psychose* komen voor bij TSC-patiënten. Deze problematiek wordt met name in de patiëntengroep met een hoger intelligentieniveau (h)erkend omdat deze patiënten hun klachten vaak beter kunnen verwoorden.
- **Neuropsychologische problematiek** *Concentratieproblemen, moeite met aandachtverdeling, ruimtelijke oriëntatie en planning* komen voor. In ernstige mate kunnen deze problemen passen bij het beeld van ADHD.
- **Slaapstoornissen** Veel kinderen met TSC hebben in- en/of doorslaapstoornissen, die vaak gepaard gaan met nachtelijke onrust, angsten en nachtmerries.
- **Cognitieve ontwikkeling** Ongeveer 50-60% van de TSC-patiënten heeft in lichte of sterkere mate een *verstandelijke beperking*.

Symptomen ten gevolge van Nierafwijkingen

- **Renale angiomyolipomen** Deze worden meestal voor het eerst in de puberteit gezien, maar kunnen ook bij kinderen voorkomen. Tachtig procent van de volwassen TSC-patiënten heeft nierafwijkingen. De meeste angiomyolipomen blijven klein en geven *weinig klachten*. Retroperitoneale bloedingen/bloedingen in de angiomyolipomen treden echter op als het angiomyolipoom een grootte van 3 tot 3,5 cm in doorsnee heeft bereikt. Zij kunnen leiden tot nierfunctieverlies en zelfs lethaal zijn. Het is de meest voorkomende doodsoorzaak op de volwassen leeftijd bij TSC. De bloedingen kenmerken zich door *hevig krampende lendenpijn en/of (soms) hematurie*.
- **Niercysten** Naast angiomyolipomen kunnen ook multiple niercysten voorkomen. Zij geven meestal weinig klachten. Hierdoor kunnen uiteindelijk *hypertensie* en *nierfunctiestoornissen* ontstaan.

Symptomen ten gevolge van Longafwijkingen

- **LAM** Lymfangioleiomyomatosis (LAM) is een cysteuze afwijking van de longen. LAM kan optreden bij TSC, maar ook bij personen zonder TSC. Bij ongeveer 60% van de vrouwen met TSC (met name in de leeftijd van 30-50 jaar) wordt LAM door middel van CT-onderzoek vastgesteld. Onder TSC-patiënten komt LAM vrijwel alleen bij vrouwen voor, hoewel ook mannelijke patiënten zijn beschreven. LAM in het kader van TSC verloopt meestal milder dan LAM bij mensen zonder TSC en geeft doorgaans *geen klachten*. Als er klachten zijn, dan heeft men last van *kortademigheid* en soms *hoesten en piepen*. Vaak wordt LAM voor het eerst ontdekt wanneer een *pneumothorax* is opgetreden. Exacerbaties (toename van klachten door toename van de cysten) worden beschreven tijdens de zwangerschap en bij oestrogeengebruik. LAM is progressief en heeft door het verlies van longweefsel een ongunstige prognose.

Symptomen ten gevolge van Leverafwijkingen

- **Angiomyolipomen** Angiomyolipomen en cysten van de lever komen voor bij ongeveer 8% van de TSC-patiënten. Ze geven meestal *geen klachten* en worden vaak per toeval gevonden.

Symptomen ten gevolge van Pancreasafwijkingen

- **Angiomyolipomen** Meestal geven angiomyolipomen en cysten van de pancreas *geen klachten* en betreft het een toevallsbevinding. Ze komen bij ongeveer 1% van de TSC-patiënten voor.

Symptomen ten gevolge van Huidafwijkingen

- **Hypomelanotische vlekken** Dit zijn de vroegst optredende huidafwijkingen. Onder de leeftijd van twee jaar worden deze laesies bij 90% van de kinderen met TSC gezien. Deze lichtere huidvlekken hebben vaak de vorm van een espenblad (afgerond aan een zijde en gepunt aan de andere zijde) en een diameter van 1-12 cm. Drie of minder van deze afwijkingen zijn fysiologisch. Voorkeurslokalisatie: romp en billen (asymmetrische verspreiding). Ze zijn vaak subtiel en kunnen soms alleen met behulp van UV-licht worden aangetoond (Wood-lamp). Ze vormen een diagnostisch criterium en geven *weinig klachten*. DD: vitiligo.
- **Confetti-achtige hypomelanotische vlekken** Ook kleinere pigmentloze vlekken (diameter 1-3 mm) kunnen voorkomen. Voorkeurslokalisatie: extremiteiten (symmetrische verspreiding).
- **Faciale angiofibromen** Dit zijn huidkleurige tot rode tumortjes in het gelaat. Voorkeurslokalisatie: op of rond de neus, de wangen, in de naso-labiale plooiën en op de kin. De bovenlip is vaak juist vrij (zie Bijlage 2 foto 1). Ongeveer 80% van de patiënten met TSC heeft deze angiofibromen. Meestal ontstaan ze vanaf de leeftijd van 4 à 5 jaar; de afwijkingen zijn progressief. Ze kunnen *langdurig bloeden*. DD: acne, sproeten of rosacea.
- **(Sub)unguale nagelfibromen** Tijdens de puberteit kunnen deze zogenaamde Koenen'se fibromen ontstaan. Voorkeurslokalisatie: de tenen, soms de vingers (zie Bijlage 2 foto 2). Ze worden zelden gezien bij kinderen jonger dan 2 jaar. Ze worden meestal niet spontaan genoemd, maar kunnen klachten geven door te *bloeden*.
- **Peau de chagrin (bindweefselhamartoom)**. Deze licht verheven geel/rood-roze, grillig begrensde verdikte plekken (sinaasappelhuid) worden vrijwel nooit voor het 10e levensjaar gezien. Voorkeurslokalisatie: dorsale zijde van het lichaam: m.n. lumbo-sacraal (zie Bijlage 2 foto 3). De grootte en het aantal nemen toe met de leeftijd.
- **Fibreuze plaques** Deze kunnen op elke leeftijd voorkomen. Voorkeurslokalisatie: het voorhoofd.

Symptomen ten gevolge van Oogafwijkingen

- **Retinale hamartomen** Astrocytaire hamartomen van de retina en de papil zijn aanwezig bij de geboorte en kunnen in de eerste levensmaanden worden gezien bij oogheelkundig onderzoek. Soms treden ze voor het eerst op jongvolwassen leeftijd op.

Ze komen bij ongeveer de helft van de TSC-patiënten voor. Ze zijn meestal gelokaliseerd in de perifere retina en groeien niet of langzaam. Soms kan ook de gele vlek zijn aangedaan. Er zijn twee typen retinale hamartomen. Type 1 hamartomen zijn solitaire, weinig begrensde ronde of ovale plaquevormige laesies met een half doorschijnend wittig aspect. Ze liggen in de laag van de retinale zenuw en zijn niet verkalkt. De type 2 laesies komen vaker voor. Deze zogenaamde Mulberry spots, zijn multinodulaire, scherp begrensde moerbeivormige verkalkte afwijkingen. Ze gaan uit van de binnenste laag van de retina. Soms is er sprake van een gemengde vorm met kenmerken van type 1 en type 2. Doorgaans heeft de patiënt geen klachten. De netvliesfunctie blijft meestal onaangetast. Soms treedt een *glasvochtbloeding* op. Ook als *ruimte-innemend* proces kan het hamartoom een bedreiging voor het oog vormen.

- **Achromische retinavlekken** Kleurloze vlekken van de retina komen voor en geven meestal *geen klachten*.

BELEID

Algemeen

- **Multidisciplinaire behandeling** De behandeling is symptomatisch en wordt uitgevoerd door de klinisch specialisten. Bij ernstig aangedane personen staan behandeling van de epilepsie en begeleiding van de verstandelijke beperking voorop. De betrokken medisch specialisten zijn meestal de (kinder-)neuroloog of een kinderarts met expertise op het gebied van epilepsie, de internist, de neurochirurg en de (kinder-)dermatoloog. De kindercardioloog, de oogarts en de tandarts/orthodontist kunnen worden geconsulteerd. In verband met de gedragsproblemen kan ook een psycholoog of (kinder-)psychiater of het Expertiseteam 'TSC en Gedrag' betrokken zijn. Behandeling in één van de expertisecentra verdient de voorkeur (zie Consultatie en verwijzing).
- **Zorgcoördinatie** Voor kinderen verloopt de zorgcoördinatie meestal via de kinderneuroloog. Bij de zorgcoördinatie voor volwassenen (vanaf circa 17 jaar) kan de TSC-polikliniek een rol spelen. Bij TSC-patiënten die (semi-)intramuraal wonen is, naast de behandelende specialisten, de arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG) betrokken bij de zorgcoördinatie.
- **Periodieke vervolgonderzoeken** Na het stellen van de diagnose vinden er, in verband met het belang van vroegtijdige opsporing van reuscelastrocytomen (SEGA's), angiomyolipomen van de nieren en longen, periodiek vervolgonderzoeken plaats door de (kinder-)neuroloog of de internist. Patiënten zonder afwijkingen worden tenminste 1 keer per 3 jaar onderzocht. Onderzoek om de groei van reeds aanwezige tumoren te volgen vindt (afhankelijk van de groeisnelheid) jaarlijks of vaker plaats. Bij kinderen (met name de groep met een verstandelijke beperking of de groep met gedragsstoornissen) wordt daarom geadviseerd om eens in de 1-3 jaar een MRI van de hersenen en echoscopisch onderzoek van de nieren te herhalen. Ook bij volwassenen wordt aanbevolen een MRI- of een

Symptomen overige lokalisaties

- **Gebitsafwijkingen** Putjes in het tandglazuur van met name de snijtanden zijn kenmerkend (zie Bijlage 2 foto 4).
- **Tandvleesafwijkingen** Gingiva fibromen worden regelmatig gezien. Deze kunnen makkelijk bloeden.
- **Botafwijkingen** Botcysten komen voor, maar zijn vrij zeldzaam. Ze geven meestal geen klachten. Voorkeurslokalisatie: schedel, vingers, tenen, middenhandsbeentjes, middenvoetsbeentjes en wervelkolom.
- **Darmafwijkingen** Kleine hamarteuze poliepen (1-2 mm) komen in de darm voor en kunnen soms bloeden. Voorkeurslokalisatie: dikke darm (rectum), soms ook dunne darm. DD: adenomateuze poliepen. Noch de botafwijkingen noch de darmpoliepen worden tegenwoordig nog als diagnostische criteria beschouwd.

CT-scan van de buikorganen elke 1-3 jaar te herhalen. Bij volwassenen met neurologische klachten wordt elke 1-3 jaar een EEG en MRI/CT van de hersenen verricht. Bij cardiale klachten vindt op indicatie cardiologisch onderzoek plaats.

Bij vrouwen met longproblemen wordt 1 keer per 1-3 jaar een CT-scan gemaakt.

- **Nieuwe therapeutische mogelijkheden** Naast de hieronder beschreven symptomatische behandeling van bij TSC optredende orgaancomplicaties bestaat er sinds enige jaren een mogelijkheid om therapeutisch in te grijpen in het pathofysiologische mechanisme. De gedachte hierachter is dat remming van het mTOR pad door het hamartine-tuberine complex kan worden nagebootst door medicijnen, de zogenaamde mTOR remmers. De twee meest bekende stoffen in deze categorie zijn sirolimus en everolimus; beide middelen zijn bekend als immunosuppressiva en worden gebruikt om afstoting van getransplanteerde organen tegen te gaan. Onderzoek heeft uitgewezen dat zij in staat zijn om angiomyolipomen van de nieren en reusceltumoren van de hersenen kleiner te maken. Ook bij LAM is een gunstig effect gemeld. Onderzoek naar het effect van deze middelen op symptomen ten gevolge van afwijkingen in het CZS als epilepsie, verstandelijke beperkingen en psychiatrische problematiek is gaande. Het is echter een dilemma dat deze middelen in principe levenslang zouden moeten worden voortgezet, terwijl immunosuppressieve medicatie vanwege de bijwerkingen bij voorkeur niet chronisch wordt gebruikt. Wanneer de therapie wordt gestaakt, nemen de klachten juist weer toe (rebound). Bijwerkingen zijn o.a. diarree, hyperglykemie, hypercholesterolemie, trombocytopenie, gewrichtspijn, opportunistische infecties en slechte wondgenezing. Een aantal medicijnen kan de bloedspiegel van mTOR remmers beïnvloeden (zie Aandachtspunten).

Specialistisch beleid bij symptomen ten gevolge van Hartafwijkingen

- **Cardiale rhabdomyomen** Hartritme stoornissen ten gevolge van ernstige rhabdomyomen worden behandeld door de kindercardioloog.

Specialistisch beleid bij symptomen ten gevolge van afwijkingen in het CZS

- **Epilepsie** De (kinder-)neuroloog ziet de patiënt 1-4 keer per jaar. Zonodig is er vaker contact. De behandeling met anti-epileptica en/of het ketogene dieet is specialistisch maatwerk. Bij therapieresistente epilepsie kan een neurochirurgische operatie met behulp van zogenoemde bronlocalisatie worden overwogen. Om juist die hersentuber te lokaliseren die de epilepsie veroorzaakt, wordt daarbij gecombineerd gebruik gemaakt van MRI, EEG en de klinische gegevens (o.a. aanvalstypering). De operatie is niet altijd succesvol omdat de tubers vaak erg verspreid zijn.
Elektrische stimulatie van de nervus vagus door middel van een in de borstkas geïmplanteerde pacemaker is bij ongeveer een derde van de zo behandelde patiënten werkzaam gebleken.
- **Reuscelastrocytomen (SEGA's)** Toename van insulsten, bewustzijnsstoornissen, toename van gedragsproblemen, visusdaling, hoofdpijn met braken en ataxie zijn redenen voor de kinderneuroloog om een CT- of MRI-scan eerder dan de afgesproken termijn te herhalen i.v.m. de mogelijkheid van een reuscelastrocytoom (SEGA) en de ontwikkeling van een hydrocefalus door afsluiting van het foramen van Monro aan één of beide kanten.
Bij groei van de tumor dan wel de aanwezigheid van een hydrocefalus wordt de tumor operatief verwijderd of verkleind. De operatie vindt bij voorkeur plaats voordat liquorobstructie ontstaat. Na totale resectie is de kans op het optreden van een recidief klein. Als een operatie niet mogelijk blijkt of onvoldoende succesvol is, wordt een mTOR remmer als adjuvante therapie voorgeschreven.
- **Gedragsstoornissen/psychiatrische problematiek** Vroegtijdige start van begeleiding (bijvoorkeur in een stadium waarin het gedrag nog niet tot problemen leidt) is van belang. De aanpak is multidisciplinair. Bij de begeleiding en behandeling zijn meestal de kinderpsycholoog en/of de kinderpsychiater betrokken. Medicamenteuze ondersteuning kan noodzakelijk zijn. Advies van het Expertiseteam 'TSC en Gedrag' kan via een Centrum voor Consultatie en Expertise (CCE) worden aangevraagd (Voor de samenstelling van het team en CCE: zie Consultatie en verwijzing).
- **Verstandelijke beperking** Bij een ontwikkelingsachterstand kunnen ouders/patiënten worden verwezen naar MEE voor advies en begeleiding toegespitst op de individuele situatie (Zie Consultatie en verwijzing).

Specialistisch beleid bij symptomen ten gevolge van Nierafwijkingen

- **Renale angiomyolipomen** Nierbloedingen moeten voorkomen worden. Vroege opsporing van renale angiomyolipomen is daarom van groot belang. Vervolgonderzoek door de internist met echografisch onderzoek van de nieren (of eventueel MRI- of CT-onderzoek) vindt daarom tenminste eens per drie jaar plaats. Kleinere angiomyolipomen worden echografisch gevolgd. Grotere angiomyolipomen (doorsnede groter dan 3,5 cm) worden tegenwoordig behandeld door middel van mTOR remmers. Hierdoor worden de angiomyolipomen kleiner en vermindert het risico op bloedingen. Bij onvoldoende succes kan een groot angiomyolipoom door middel van selectieve embolisatie door de interventieradioloog behandeld worden. Risico van deze ingreep is het postembolisatiesyndroom: pijn ter plaatse, koorts, een zieke indruk en (ernstige) kortademigheid. Door het afsterven van weefsel van het angiomyolipoom komen stoffen vrij. Ten gevolge hiervan kan een steriele ontstekingsreactie ontstaan met een shocklong (Acute Respiratory Distress Syndrome) tot gevolg. Vóór de ingreep wordt daarom o.a. dexamethason gegeven. Indien ARDS optreedt, is een IC-opname noodzakelijk. In de meeste gevallen zal de patiënt moeten worden beademd. Excisie van een niersegment is een andere operatieve mogelijkheid, maar heeft vanwege mogelijk verlies van functionerend nierweefsel niet de voorkeur. Bij ernstige bloedingen kan soms acute verwijdering van de nier noodzakelijk zijn. Bij ernstige nierfunctiestoornissen is uiteindelijk dialyse en/of transplantatie nodig.

Specialistisch beleid bij symptomen ten gevolge van Longafwijkingen

- **LAM** Meestal hebben patiënten met TSC en (asymptomatische) LAM geen behandeling nodig. LAM is echter progressief. In het eindstadium kan longtransplantatie nodig zijn.
- **Pneumothorax** Pneumothorax ten gevolge van LAM wordt door de longarts behandeld. De behandeling kan bestaan uit het voorschrijven van strikte rust, pleuradrainage of het operatief verkleven van de pleurabladen (pleurodese).

Specialistisch beleid bij symptomen ten gevolge van Lever- en Pancreasafwijkingen

- **Angiomyolipomen** Met echografisch onderzoek kunnen de afwijkingen in de lever en pancreas periodiek gevolgd worden door de internist. Angiomyolipomen van de pancreas groter dan 3 cm kunnen in aanmerking komen voor chirurgische verwijdering.

Specialistisch beleid bij symptomen ten gevolge van Huidafwijkingen

- **Angiofibromen** De behandelaar is de (kinder-) dermatoloog. In de meeste gevallen is behandeling medisch gezien niet strikt noodzakelijk. Langdurige en soms moeilijk te stoppen bloedingen, cosmetische en/of psychosociale redenen kunnen een behandelindicatie zijn. Eerste keus daarbij is behandeling met everolimus of sirolimus bevattende zalf of crème. Bij onvoldoende succes

hiervan kan er een indicatie voor lasertherapie zijn. Deze therapie duurt ongeveer 2 jaar. Na verloop van tijd (soms enkele jaren) kunnen de afwijkingen weer terugkomen. Geadviseerd wordt niet eerder dan 8-10 jarige leeftijd met lasertherapie te starten.

- **(Sub)unguale fibromen** Wanneer de (nagel)fibromen in een enkel geval gaan bloeden, kan dit een indicatie zijn voor chirurgisch verwijdering.
- **Fibreuze plaques** Deze kunnen snel recidiveren wanneer zij operatief worden behandeld. Afhankelijk van de (cosmetische) klachten is het beleid in principe expectatief.
- Gespecialiseerde schoonheidsspecialisten kunnen adviezen over camouflagemogelijkheden geven.

Specialistisch beleid bij symptomen ten gevolge van Oogafwijkingen

- **Retinale hamartomen** Oogheelkundige controle vindt plaats om de groei van de reuscelastrocytomen te vervolgen. Deze controle vindt tenminste eenmaal tijdens de puberteit plaats. De behandeling bestaat uit foto dynamische therapie. Lasertherapie is ook een mogelijkheid, maar daarbij bestaat het risico van een netvliesloslating. Bij grote tumoren is in zeldzame gevallen extirpatie van het oog noodzakelijk.

Specialistisch beleid bij symptomen overige lokalisaties

- **Gebitsafwijkingen** Esthetisch storende tandputjes kunnen door de tandarts worden opgevuld.
- **Tandvleesafwijkingen** Fibromen kunnen bij klachten door de kaakchirurg worden verwijderd.

naar de klinisch geneticus voor een voorlichtings-/ adviesgesprek (zie Consultatie en verwijzing). Met een IVF-procedure worden embryo's verkregen. Voor terugplaatsing van de embryo's worden enkele cellen van een embryo afgenomen en onderzocht op de bekende mutaties (PGD-onderzoek). Een of twee niet-aangedane embryo's worden in de baarmoeder teruggeplaatst.

- **Anticonceptie** Vrouwen met TSC worden in verband met de stimulerende werking van oestrogenen op het ontstaan van LAM aangeraden om een vorm van anticonceptie zonder oestrogenen te gebruiken (bijvoorbeeld een progestageen bevattend of een koperhoudend spiraal, minipil). Orale oestrogeen bevattende anticonceptie wordt in principe ontraden.
- **Zwangerschap bij vrouwen met TSC** Naast erfelijkheidsaspecten spelen ook factoren in de gezondheid van een vrouw met TSC een rol in de besluitvorming rondom kinderwens en zwangerschap. Hierbij kan men denken aan de gevolgen van angiomyolipomen van de nier (bloedingen, onvoldoende ruimte voor het kind), het eventuele gebruik van anti-epileptica door de vrouw en het risico op exacerbatie van een eventuele LAM (toename van de kortademigheid door toename van de cysten). In overleg met de behandelend specialisten, de gynaecoloog en de klinisch geneticus kan het aanstaande ouderpaar een afweging maken.
- **mTOR remmers** Sirolimus en everolimus kunnen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Bij gebruik van een mTOR remmer kan geen borstvoeding worden gegeven.

ERFELIJKHEIDSVORLICHTING, SCREENING, ANTICONCEPTIE EN ZWANGERSCHAP

- **Diagnostiek bij familieleden** Na het stellen van de diagnose TSC kunnen eerstegraads familieleden onderzocht worden op aanwijzingen voor de aandoening bij lichamelijk onderzoek en indien de oorzakelijke mutatie bekend is, kan DNA-onderzoek worden verricht. Familieonderzoek wordt gecoördineerd door de klinisch geneticus. Indien een ouder TSC blijkt te hebben, is er sprake van de erfelijke vorm en wordt aanbevolen dat ook de broers en zussen van de patiënt worden onderzocht. Zij hebben immers 50% kans de aandoening ook te hebben. Indien aangetoond is dat er bij de patiënt sprake is van mozaïcisme, is het risico voor broers en zussen gelijk aan het bevolkingsrisico, behalve als er sprake is van een kiemcelmozaïek (dan is het risico ergens tussen het bevolkingsrisico en 50%).
- **Kinderwens/prenatale diagnostiek** Bij een kinderwens wordt de patiënt verwezen naar een klinisch geneticus. Prenatale diagnostiek d.m.v. een vruchtwaterpunctie of een vlokentest is mogelijk als de mutatie verantwoordelijk voor de TSC bij de aanstaande ouder bekend is.
- **Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD)** Wanneer wordt overwogen om na pre-implantatie genetische diagnostiek zwanger te worden, kan worden verwezen

AANDACHTSPUNTEN

- **Verwijzing** Verwijzing voor diagnostiek of voor vermoedelijk aan TSC gerelateerde klachten door de (kinder-)neuroloog of kinderarts dient bij voorkeur te geschieden naar een TSC-expertisecentrum. Multidisciplinaire aanpak is in deze centra mogelijk (zie Consultatie en verwijzing). Bij verwijzing naar zorgverleners (buiten een TSC-expertisecentrum) altijd schriftelijke informatie over TSC meesturen.
- **Leeftijdafhankelijke penetrantie** Het moment van optreden van de afzonderlijke symptomen is afhankelijk van de leeftijd. Het is van belang dat de huisarts de (later optredende) symptomen herkent als (mogelijk) passend bij TSC en de patiënt verwijst.
- **Epilepsie** Wanneer de diagnose vroeg bekend is of wanneer TSC in de familie voorkomt, is de huisarts alert op het optreden van epileptische aanvallen bij de patiënt en/of bij de broertjes of zusjes.
- **Acute problematiek:** nierbloedingen, hydrocefalus, pneumothorax . Het beloop van de complicaties kan soms levensbedreigend zijn. Nierbloedingen, hydrocefalus en pneumothorax komen vaker voor bij TSC patiënten. Bij de volgende klachten moet de huisarts extra bedacht zijn op deze complicaties:
 - onbegrepen pijnklachten, lendenpijn, hematurie;
 - tekenen van verhoogde intracranieële druk: hoofdpijn

- met braken, bewustzijnsdaling, ataxie, toename van insulsten, toename van gedragsproblemen, visusdaling;
- tekenen van een pneumothorax: o.a. kortademigheid. Deze complicaties kunnen zich mogelijk specifiek presenteren. Direct medisch handelen is vaak vereist: patiënt, huisarts en specialist dienen daarom duidelijke afspraken te maken om een spoedconsult/-opname (bij voorkeur in het expertisecentrum) mogelijk te maken.
 - **Postembolisatie syndroom** Bij patiënten die door middel van embolisatie zijn behandeld aan een (nier) angiomyolipoom kan het postembolisatie syndroom optreden. De huisarts moet bedacht zijn op deze complicatie. Symptomen zijn: pijn ter plaatse, koorts en een zieke indruk. Bij (ernstige) kortademigheid ten gevolge van een steriele shocklong (Acute Respiratory Distress Syndroom) is spoedverwijzing voor een IC-opname (bij voorkeur in het expertisecentrum) noodzakelijk.
 - **Klachtenpresentatie/pijnbeleving** Er kunnen problemen in de communicatie bestaan met patiënten met een (lichte) verstandelijke beperking. Ze kunnen hun klachten niet altijd goed onder woorden brengen. Lichamelijke klachten kunnen zich uitendeneen gedragsverandering of gedragsproblemen.
 - **Gebruik van mTOR remmers** Wanneer de patiënt sirolimus of everolimus gebruikt, dient bij het voorschrijven van andere medicatie rekening gehouden te worden met mogelijke bijwerkingen en interacties. Bijwerkingen zijn o.a. diarree, hyperglykemie, hypercholesterolemie, trombocytopenie, gewrichtspijn, opportunistische infecties en slechte wondgenezing. Een aantal medicijnen kan de bloedspiegel van mTOR remmers beïnvloeden, o.a. antibiotica (claritromycine, erytromycine), antimycotica (itraconazol, ketoconazol), antidepressiva (fluoxetine, paroxetine), calciumantagonisten (diltiazem, verapamil). Voor een uitgebreide lijst: zie www.fk.cvz.nl. Sirolimus en everolimus kunnen niet met grapefruitsap worden ingenomen.
 - **Vaccinaties** Vaccinaties kunnen in principe normaal plaatsvinden, behalve bij patiënten die sirolimus of everolimus gebruiken. Vaccinaties kunnen minder effectief zijn bij gelijktijdig gebruik van een mTOR remmer. Vaccinaties met levend vaccin moeten worden vermeden.
 - **Psychosociale begeleiding** Psychosociale begeleiding van de patiënt kan nodig zijn. Tevens is aandacht voor de mantelzorg van belang i.v.m. het risico op psychische overbelasting en overbelasting door zorgtaken. Voor ouders geldt soms een dubbele belasting: het opvoeden van een kind met TSC en de wetenschap zelf de aandoening te hebben.

Kinderen en pubers met TSC weten vaak dat zij op een aantal punten anders zijn dan hun leeftijdsgenoten. Bij een normale verstandelijke ontwikkeling, maar ook bij een lichte verstandelijke beperking kunnen zij zich bewust zijn van het ontsierende karakter van de huidaandoeningen of van de gevolgen van de epilepsie en het ongewisse van de nierproblematiek. Het is van belang hier aandacht voor te hebben en hen te ondersteunen dan wel te wijzen op andere professionele ondersteuning en mogelijkheden als lotgenotencontact.

- **Patiëntenvereniging** Patiënten kunnen voor o.a. informatie, lotgenotencontact en belangenbehartiging bij de Stichting Tubereuze Sclerose Nederland (STSN) terecht (zie Consultatie en verwijzing).
- **Medisch paspoort** Aan TSC-patiënten wordt geadviseerd een medisch paspoort bij zich te dragen. Hierin wordt o.a. vermeld dat de patiënt TSC heeft met daarbij een medicatie-overzicht en een overzicht van de ziekte gebonden risico's; nierbloedingen, epileptische aanvallen (SEGA's) en pneumothorax.
- **Verzekeringen** Het onderdeel 'De wijzer met Welder' van kenniscentrum Welder (zie www.weldergroep.nl) kan worden ingeschakeld voor advies over werk, uitkeringen en verzekeringen (zie Consultatie en verwijzing).
- **Voorzieningen en aanpassingen** Aanpassingen en voorzieningen kunnen nodig zijn afhankelijk van de beperkingen. De huisarts kan de patiënt wijzen op mogelijke vergoedingen (Tegemoetkoming Onderhoudskosten thuiswonende Gehandicapte kinderen (TOG), Persoons Gebonden Budget (PGB)) en verwijzen naar instanties: o.a. MEE, Welder en WMO-loket van de gemeente (zie Consultatie en verwijzing).

CONSULTATIE EN VERWIJZING

• Diagnostiek, behandeling en begeleiding

- Volwassenen: polikliniek voor Erfelijke Aandoeningen UMC Utrecht*
- Kinderen: Sylvia Tóth Centrum/UMC Utrecht-Wilhelmina Kinderziekenhuis*
Dagdiagnostiek na verwijzing door de specialist.
Het STC verwijst voor diagnostiek en behandeling van de gedragsproblematiek naar bijv. de kinderopklinik van Altrecht Geestelijke Gezondheidszorg*.
- Kinderen: Multidisciplinaire TSC polikliniek voor kinderen Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis*
Voor de diagnostiek en behandeling van de gedragsproblematiek is de afdeling Kinderpsychiatrie van het SKZ bij de TSC polikliniek betrokken.
- Expertise team 'TSC en Gedrag'
Het team heeft een landelijke functie en adviseert bij bijzondere zorgvragen over gedragsproblematiek. Het team kan worden ingeschakeld via het Centrum voor Consultatie en Expertise (CCE)*.

• Erfelijkheid

- Voorlichting/advies: Klinische genetische centra**
De moleculaire diagnostiek vindt vanwege de complexiteit plaats in het laboratorium voor DNA-diagnostiek van de afdeling Klinische Genetica van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam*.
- Intake en laboratoriumonderzoek voor PGD vinden plaats op de afdeling Klinische Genetica van het Universitair Medisch Centrum Maastricht (MUMC+). De IVF-behandeling kan worden verricht in Maastricht en daarnaast in de academische centra van Groningen en Utrecht*.

• Patiëntenvereniging Stichting Tubereuze Sclerosis Nederland Zie www.stsn.nl.

- **MEE** MEE geeft voorlichting, advies en praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke, lichamelijke handicap of een chronische ziekte. De ondersteuning is voor ouders met kinderen, maar ook voor volwassenen. Landelijk informatienummer 0900- 999 8888 (lokaal tarief) of website: www.mee.nl.
- **Centrum voor Consultatie en Expertise CCE** biedt advies en ondersteuning bij bijzondere zorgvragen. CCE richt zich op mensen met complexe gedragsproblematiek: m.n. wanneer specifieke kennis en ervaring nodig is en reguliere hulpverlening geen oplossing kan bieden*.
- **Welder** Welder geeft als landelijk onafhankelijk kenniscentrum informatie over werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie tot gezondheid en handicap. Website: www.weldergroep.nl.

• Achtergrondinformatie

- Website van de Stichting Tubereuze Sclerosis Nederland: www.stsn.nl.

Via deze website zijn o.a. de volgende brochures en boeken op te vragen:

- Boek "Wat is TSC?";
- Boek "Het verhaal van dertig jaar onderzoek naar TSC";
- Boek "De Complexiteit van Tubereuze Sclerosis, een onderzoek".

Ook kunnen diverse videoreportages worden bekeken over o.a.:

- "Wij hebben TSC..."
- "Wat is TSC?";
- "TSC poli UMC Utrecht";
- "Sylvia Tóth Centrum WKZ Utrecht";
- "TSC Expertisecentrum Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam";
- reportages over de Contactdagen van de STSN geven een impressie van het ziektebeeld vanuit het perspectief van de patiënt.

Via de website zijn ook enkele wetenschappelijke publicaties uit de literatuurlijst op te vragen, o.a.:

- Belle-Kusse van P, Buren van M, Leeuwen van L (red.). Gedragsproblemen bij Tubereuze Sclerose Complex. Een beschrijving van psychische problemen bij TSC. 2006 ISBN -10: 90-807684-3-X (Uitgave CCE Zuid-Holland en Zeeland).
- Jansen FE. Identification of epileptogenic tubers in patients with tuberous sclerosis complex. Proefschrift 2007. ISBN 12978-90-39344620 .
- Adriaensen M. Imaging in Tuberous Sclerosis Complex. Proefschrift 2011. ISBN 978-94-6159-040-4.
- Goorden SMI. Unraveling the molecular and cellular mechanisms of neurological dysfunction in tuberous sclerosis complex. Proefschrift 2012. ISBN 978-94-6182-077-8.
- Eeghen van AM. Identifying Determinants For Neurobehavioral Morbidity In Tuberous Sclerosis Complex. Proefschrift 2013. ISBN 978-94-6182-375-5.
- Algemene website met informatie over erfelijkheid en genetica: www.erfelijkheid.nl.
- Kinderwebsite met informatie over erfelijkheid en genetica: www.ikhebd.nl.
- Website van Expertisecentrum ENCORE: www.erasmusmc.nl/encore/.
- Website Stichting Michelle: www.stichtingmichelle.nl.
- Website van het Nederlands Huisartsen Genootschap: www.nhg.org (voor professionals) en www.thuisarts.nl (publiekswaarsite).

* Zie Adressenlijst. Actuele gegevens zijn beschikbaar via links op de website van de STSN (www.stsn.nl).

Literatuurlijst

1. Arts WFM (red.). Wat is TSC? 2014 Uitgave STSN ISBN ISBN-nummer: 978-90-807521-0-8.
2. Belle-Kusse van P, Buren van M, Leeuwen van L (red.). Gedragsproblemen bij Tubereuze Sclerose Complex. Een beschrijving van psychische problemen bij TSC. 2006 Uitgave CCE Zuid-Holland en Zeeland. ISBN -10: 90-807684-3-X.
3. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, Schmithorst VJ, Laor T, Brody AS, Bean J, Salisbury S, Franz DN. Sirolimus for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis Complex or Lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:140-51.
4. Cahoon L. A New View on- and Hope for- an Old disease. *Science* 2009;323:203.
5. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The Tuberous Sclerosis Complex. *N Engl J Med* 2006;355:1345-56.
6. Franz DN, Leonard J, Tudor, Chuck G, Care M, Sethuraman G, Dinopoulos A, Thomas G, Crone KR. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Annals of Neurology* 2006;59(3):490-8.
7. Herry I, Neukirch C, Debray M-P, Mignon F, Crestani B. Dramatic effect of sirolimus on renal angiomyolipomas in a patient with tuberous sclerosis complex. *European Journal of Internal Medicine* 2007;18:76-7.
8. Jansen FE. Identification of epileptogenic tubers in patients with tuberous sclerosis complex. Proefschrift 2007. ISBN 12978-90-39344620.
9. Krueger DA, Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatric Neurology* 2013;49:255-65.
10. Kwiatkowska J, Wigowska-Sowinska J, Napierala D, Slomski R, Kwiatkowski DJ. Mosaicism in Tuberous Sclerosis as a Potential Cause of the failure of Molecular Diagnosis. *N Engl J Med* 1999;340:703-7.
11. Mennel S, Meyer CH, Peter S, Schmidt JC and Kroll P. Current treatment modalities for exudative retinal hamartomas secondary to tuberous sclerosis: review of the literature. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2007;85:127-32.
12. Mitchell AL, Parisi MA, Sybert VP. Effects of pregnancy on the renal and pulmonary manifestations in women with tuberous sclerosis complex. *Genet Med* 2003;5(3):154-60.
13. Northrup H., Krueger DA. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatric Neurology* 2013;49:243-54.
14. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13:624-8.
15. Schrandt-Stumpel CTRM, Curfs LMG, Ree van JW (red.). Praktische huisartsgeneeskunde: Klinische Genetica. Bohn Stafleu van Loghum, Houten. 2005. ISBN 90-313 3939 3.
16. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Józwiak S. Tuberous sclerosis complex: Advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2):189-202.
17. Siderius EJ, Stroink H (red.). Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen met TUBEREUZE SCLEROSE COMPLEX. 2006 www.nvk.nl.
18. Verhoef S, Ouweland AMW van den, Nijs Bik H de, Schrandt-Stumpel CTRM. Klinische-genetische aspecten van het tubereuze-sclerose complex. *Patient Care/Psychiatrie* 2003:11-7.
19. Verhoef S, Ouweland AMW van den. Klinische genetica (37): tubereuze-sclerose complex. *Patient Care* 2003:33-40.

Bijlagen

Bijlage 1

Tabel 1 Diagnostische criteria (Bron: Roach e.a.)

NB Voor een toelichting bij deze diagnostische criteria: zie Hoofdstuk Symptomen.

NB Het cardiale lipoom en de gedragsproblemen behoren niet tot deze diagnostische criteria.

Majeure criteria	Mineure criteria
<ul style="list-style-type: none">- Faciale angiofibroom (voorhoofdsplaque)- (Peri-)unguaal fibroom- Hypomelanotische macula- Peau de chagrin (bindweefselhamartoom)- Corticale tubers- Subependymale noduli- Subependymale reuscel astrocytomen- Retinale hamartomen/astrocytomen- Cardiaal rhabdomyoom- Angiomyolipomen van de nieren- Lymfangioleiomyomatose van de longen (LAM)	<ul style="list-style-type: none">- Multiple tandglazuurputjes- Rectale hamarteuze poliepen- Botcysten- Radiaire migratielijnen in de cerebrale witte stof- Gingiva fibromen- Retinale achromische vlek- Confetti-achtige huidafwijkingen- Multiple renale cysten- Niet-renale hamartomen

Bijlage 2

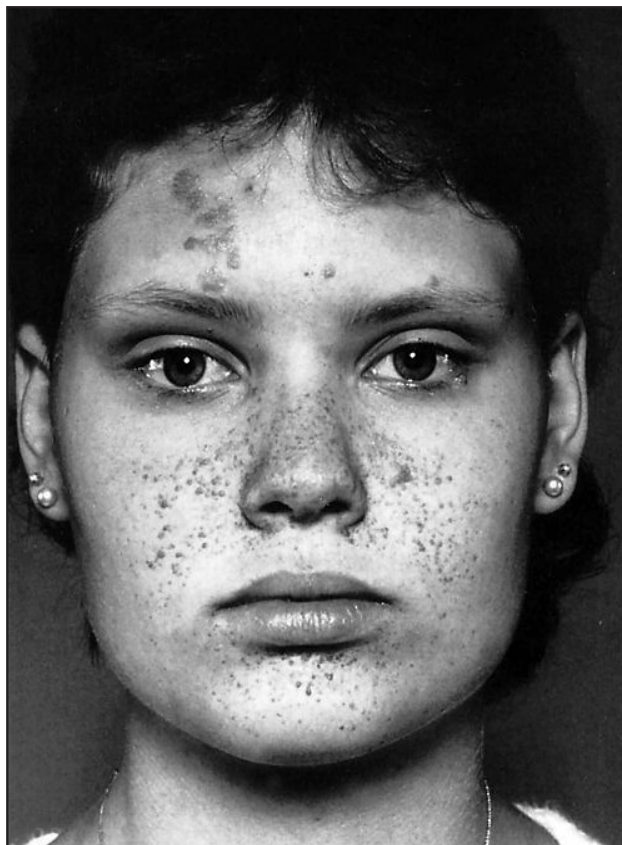


Foto 1: Angiofibromen in het gelaat.



Foto 2: Fibromen rond de nagel van de grote teen.



Foto 4: Putjes in het tandglazuur.



Foto 3: Peau de chagrin (bindweefselhamartoom).

Verantwoording

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de STSN, de VSOP en het NHG.

Stichting Tubereuze Sclerose Nederland (STSN)

De Stichting Tubereuze Sclerose Nederland (STSN) is een landelijke, internationaal samenwerkende vrijwilligersorganisatie van mensen die betrokken zijn bij Tubereuze Sclerose Complex (TSC). De STSN brengt mensen met TSC met elkaar in contact, geeft informatie en biedt ondersteuning bij het vinden van zorg op maat en bij het omgaan met de aandoening. De kennis die hiervoor nodig is verkrijgt de STSN in de eerste plaats van mensen met TSC, hun ouders en verzorgers en daarnaast van zorgverleners (artsen, gedragsdeskundigen) en wetenschappers. De STSN verzamelt en bundelt deze kennis die het fundament vormt van belangenbehartiging, voorlichting en lotgenotencontact.

Secretariaat STSN
Marlies van Zuilen
Couwenhoven 53-09
3703 ES ZEIST
Telefoon 06 52824660
Email: secretariaat@stsn.nl
www.stsn.nl

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Binnen de VSOP werken ongeveer 60 patiëntenorganisaties -voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter- samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door o.a. stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken.

Deze huisartsenbrochure maakt deel uit van een serie brochures over zeldzame aandoeningen die mede onder verantwoordelijkheid van de VSOP zijn gerealiseerd.

VSOP – Alliantie voor Erfelijkheidsvraagstukken
Koninginnelaan 23
3762 DA SOEST
Telefoon 035 603 40 40
E-mail: vsop@vsop.nl
www.vsop.nl

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Het Nederlands Huisartsen Genootschap bestaat sinds 1956 en is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Belangrijkste doelstelling van het NHG is de bevordering en ondersteuning van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Met het kwaliteitsbeleid, waarvan de standaardontwikkeling, de deskundigheidsbevordering en de bevordering van een goede praktijkvoering de hoofdbestanddelen zijn, levert het NHG een belangrijke bijdrage aan de professionalisering van de beroepsgroep.

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
Postbus 3231
3502 GE UTRECHT
Telefoon 030 282 35 00
E-mail: info@nhg.org
www.nhg.org

Redactie

De oorspronkelijke versie van 2009 kwam tot stand onder eindredactie van mw. drs. S.A. Hendriks, jeugdarts KNMG, en drs. J.M.B. Ploegmakers, STSN. Bijdragen en adviezen werden verkregen van Mevrouw drs. L.M. Kuijpers-de Blicq, arts voor verstandelijk gehandicapten, Prof. dr. O. van Nieuwenhuizen, kinderneuroloog, Mevrouw drs. M. Vreeburg, klinisch geneticus, en Dr. B.A. Zonnenberg, internist.

Eind 2013 is de tekst gereviseerd door Prof. Dr. W.F.M. Arts, kinderneuroloog en drs. J.M.B. Ploegmakers, STSN. Mw. drs. L. te Hennepe en mw. dr. H. Woutersen-Koch beoordeelden namens het NHG het eindconcept.

Januari 2014

