

Klinische genetica (37): tubereuze-sclerosecomplex

Dr. S. Verhoef, Klinisch geneticus, Amsterdam

Dr. ir. A.M.W. van den Ouweland, Klinisch moleculair geneticus, Rotterdam

H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior), Den Haag

Prof. dr. C.T.R.M. Schrandt-Stumpel, Klinisch Geneticus/kinderarts, Academisch Ziekenhuis Maastricht

tubereuze-sclerosecomplex (*tuberous sclerosis complex*)

Het tubereuze-sclerosecomplex is een multiorgaanaandoening met een spectrum van afwijkingen dat erg gevarieerd is. Problemen kunnen optreden in alle orgaansystemen behalve de dwarsgestreepte spieren. De meest aangedane organen zijn het centraal zenuwstelsel, de huid (en mondholte), de nieren, het hart en de ogen. De huisarts kan een centrale en coördinerende rol spelen in het beleid.

EXPRESINFORMATIE

De prevalentie van TSC is ongeveer 1 op 6.000-10.000 bij de geboorte. Bij jonge kinderen is de diagnose moeilijk te stellen omdat een aantal symptomen pas met het ouder worden tot uiting komt. Bekende verschijnselen zijn onder meer multipel intracardiaal rhabdomyoom, hypomelanotische maculae, epilepsie, verstandelijke handicap, putjes in het tandglazuur en gingivafibromen.

Tubereuze-sclerosecomplex (TSC) is een multisysteemaandoening, die autosomaal-dominant erfelijk is. De prevalentie is ongeveer 1 op 6.000-10.000 bij de geboorte en geschat wordt dat er in Nederland 1.500-2.500 patiënten met TSC zijn. Bij een getal van circa 200.000 bevallingen per jaar worden jaarlijks 20-30 patiënten geboren met TSC, waarvan ongeveer 20 sporadische patiënten (de eerst aangedane persoon in de familie (nieuwe of 'de novo' mutatie).

TSC behoort met neurofibromatose type 1 (M. von Recklinghausen, zie deel 17 in deze serie) tot de groep van de neurocutane aandoeningen; hiertoe behoren ook de ziekten van Von Hippel Lindau en van Sturge-Weber. Deze groep wordt gekenmerkt door een combinatie van (uitwendige) huidkenmerken en neurologische afwijkingen, die veelal gepaard gaan met de vorming van meer of minder maligne tumoren, uitgaande van het (primitieve) centraal zenuwstelsel en/of de bloedvaten.

Het TSC is dus een multiorgaanaandoening met een spectrum van afwijkingen dat dermate gevarieerd is, dat de toevoeging "complex" aan de naam "tubereuze sclerose" is toegevoegd (mede om het onderscheid te maken met de afkorting TS voor tentamen suïcidii). Problemen bij TSC kunnen optreden in alle orgaansystemen behalve de dwarsgestreepte spieren. De meest aangedane organen zijn het centraal zenuwstelsel, de huid (en mondholte), de nieren, het hart en de ogen. De huisarts kan hier dus een centrale en coördinerende rol hebben.

Diagnostische criteria

De diagnose TSC is op jonge leeftijd moeilijk te stellen. Soms is jarenlang onzeker of een kind wel of niet TSC heeft. Klinische criteria voor de diagnose TSC werden door Gomez gedefinieerd (1979) en zijn geregeld aangescherpt (zie tabel 1). Op de kinderleeftijd is het evenwel niet mogelijk om alle mogelijke symptomen te detecteren: een aantal symptomen komt pas met het vorderen van de leeftijd tot uiting of wordt dan pas detecteerbaar. De huisarts of kinderarts heeft in zijn praktijk vaak te maken met een sporadische (kandidaat)patiënt met een enkele witte vlek (nog geen faciaal angiofibroom), of moeilijk te onderkennen epileptische aanvalletjes bij een (nog) niet goed te beoordelen ontwikkelingsniveau.



Afbeelding-Beginnend faciaal angiomyofibroma op de wang bij een jonge TSC-patient.

Met dank aan dr. A. Oranje.

Tabel 1

Diagnostische criteria voor de diagnose TSC

Majeure criteria

faciale angiomyofibromen of voorhoofdplaques
niet-traumatisch (sub)unguaal of periunguaal fibroom
hypomelanotische maculae (drie of meer)
peau de chagrin (bindweefselnaevus)
multipel retinale nodulaire hamartomen
corticale tubers in de hersenen^a
subependymale noduli
subependymale reuscelastrocytomen
cardiaal rhabdomyoom, enkelvoudig of multipel
lymfangiomyomatose van de longen
angiomyolipomen van de nieren^b

Mineure criteria

multipel, willekeurig verdeelde tandglazuurputjes
hamartomateuze poliepen van het rectum^c
botcysten^d
radiaire migratielijnen in de cerebrale witte stof^{d,e}
gingivafibromen
niet-renale hamartomen
retinale achromische vlek^c
'confetti' huidafwijkingen^f
multipel renale cysten^c

Definitief tubereuze-sclerosecomplex

twee majeure criteria of één majeur en twee mineure criteria

Waarschijnlijk tubereuze-sclerosecomplex

één majeur en één mineur criterium

Mogelijk tubereuze-sclerosecomplex

of één majeur of twee mineure criteria

- a. Als cerebrale corticale dysplasie en migratiestoornissen van de witte stof samen optreden, moeten ze als één criterium voor TSC worden geteld.
- b. Als lymfangiomyomatose en renale angiomyolipomen optreden, moeten ook andere symptomen van TSC aanwezig zijn voor een definitieve diagnose TSC.
- c. Histologische bevestiging wordt geadviseerd.
- d. Röntgenologische diagnose is voldoende.
- e. Een panellid (MRG) vond drie of meer radiaire migratielijnen een majorcriterium.
- f. Confettivormige hypopigmentaties.

Bron: Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13:624-628.

● Congenitale hartafwijkingen

Het vroegste symptoom van TSC is multipel intracardiaal rhabdomyoom. In geval van prenataal of congenitaal aangetoonde tumoren in het hart is bij meer dan de helft van de patiëntjes sprake van TSC, maar op grond van dit symptoom alleen is een zekere diagnose niet te stellen. Een belangrijke vraag is dan ook of men de ouders al in dit stadium met het vermoeden van TSC moet confronteren.

Bij een kind met congenitale intracardiale tumoren is follow-up in het eerste levensjaar nodig: ten minste tweemaal huidonderzoek met de blauwe Woodlamp en beeldvorming van hersenen met MRI-scan. Daarnaast wordt monitoring van eventuele epilepsie, oogonderzoek en echo van de nieren voorgesteld. Een potentieel nadeel van dergelijke proactieve follow-up is dat in iets minder dan de helft van de situaties zal blijken dat de patiënt géén TSC heeft, maar waarschijnlijk een geïsoleerde vorm van cardiaal rhabdomyoom. Vaak is dan aan de ouders al wel het volledige klinische (doem)scenario van *worst case* TSC geschetst.

Gedragsskenmerken bij TSC

Bij mensen met TSC kunnen vele gedragskenmerken gevonden worden: slaapproblemen, hyperactiviteit, concentratieproblemen, agressiviteit en autisme zijn allemaal beschreven. Bij slaapproblemen moet gedacht worden aan wakker worden in de nacht of veel te vroeg, aan epilepsie gerelateerde problemen gedurende de slaap en aan ernstige slaperigheid overdag. Vooral de epilepsie is een ingang om tot een goede behandeling te komen. Hyperactiviteit en/of autisme(spectrum)stoornis komt bij 25-50% van de kinderen met TSC voor. Autismen en autismespectrumstoornissen komen bij kinderen met TSC dus opvallend vaker voor. Een duidelijke verklaring voor deze waarneming is er nog niet; wel wordt dit verband vaker gezien bij de kinderen die ook epilepsie en een cognitieve ontwikkelingsstoornis hebben. De relatie met het aantal of de plaats van de eventuele corticale *tubers* op de MRI van de hersenen is ook niet duidelijk. Verder genetisch onderzoek naar mogelijke genen voor autisme zal zich ook mede moeten richten op het TSC1- en vooral op het TSC2-gen; dit laatste gen, gelegen op chromosoom 16, codeert voor het eiwit tuberine. Dit eiwit heeft een grote expressie in die delen van de hersenen die betrokken zijn bij de gedragsfenotypes zoals autisme, namelijk in de frontale en temporale regio's.

Binnen de Stichting Tubereuze Sclerose Nederland (STSN, zie ander kader) bestaat een werkgroep 'gedrag'. Deze groep verrichtte een enquête onder de mensen met TSC, bezoekers van de poli in Utrecht en leden van de STSN.¹ Er waren 90 respondenten. Een autismespectrumstoornis (vooral autistiforme kenmerken) werd bij 43% gemeld. De auteurs vermoedden een onderrapportage op grond van hun informatie uit de vragenlijsten.

1. Hubbeling AA, Mulder JC. Tubereuze Sclerose Complex en Gedrag. TVAZ 2000;1:8-11. In deze aflevering van het tijdschrift van de vereniging van artsen in de zorg voor mensen met een verstandelijke handicap staan meer artikelen over TSC.

Tabel 2

Differentiële diagnose van tubereuze-sclerosecomplex naar leeftijd

Levensfase en symptoom	Differentiële diagnose
• Zwangerschap/pasgeborene	
intracardiale tumor	geïsoleerd of TSC
intracerebrale calcificaties	– corticale tubers – congenitale infectie: bijvoorbeeld toxoplasmose, cytomegalie – focale, corticale dysplasieën – cerebrale arterioveneuze malformaties
• Peuter/kleuterleeftijd	
epilepsie/infantiele spasmen	– symptomatische epilepsie – idiopathische epilepsie
Hypomelanose	– hypomelanose van Ito
epilepsie, milde mentale retardatie, MRI-afwijkingen	familiaire periventriculaire nodulaire heterotopieën (X-linked)
faciaal angiofibroom	– cylindromatose/epitheliom – acne rosacea – milia
retinale tumoren	retinoblastoma
• Schoolgaande leeftijd	
epilepsie, matige tot ernstige mentale retardatie	– dysmorfologiesyndroom – congenitale infectie – postanoxische encefalopathie
• Jongvolwassenen en volwassenen	
renale problemen	– polycysteuze nierziekte – maligniteit (niercelcarcinoom?)
retinale tumor	drusen (bijvoorbeeld door diabetes mellitus)
honinggraatlong (röntgen)	geïsoleerde lymfangioleiomyomatose

● De huidverschijnselen

De vroegst in het oog springende dermatologische manifestaties van TSC zijn de essebladvormige witte vlekken (dus afgerond aan één zijde en gepunt aan de andere zijde). Deze hypomelanotische maculae kunnen subtiel zijn en in kleine aantallen ook fysiologisch voorkomen. Na de eerste levensjaren ontstaat het faciaal angiofibroom, tegelijk met of gevolgd door (sub)unguale nagelfibromen, die zelden spontaan worden gemeld. Geen van de huidafwijkingen komt bij alle patiënten met TSC voor.

● Verschijnselen van het CZS

Meer dan 90% van de patiënten met TSC heeft met CT-scan en/of MRI detecteerbare hersenafwijkingen. Dit zijn corticale tubers, vaak foci van (secundair generaliserende) epilepsie, of subependymale noduli, die in principe symptoomloos zijn tenzij progressie optreedt tot subependymaal reuscelastrocytoma (*giant cell astrocytoma*).

Epilepsie begint veelal als zogenaamde 'salaamkrampepilepsie'; treedt deze op in combinatie met hypsaritmie op het EEG en een vertragende ontwikkeling, dan is sprake van het syndroom van West. Geregeld treden meer of minder autistiforme gedrags- en contactstoornissen op (zie kader). Ongeveer 70% van de mensen met TSC heeft op enig moment in het leven epilepsie. Alleen bij patiënten met de ernstige (vroeg) epilepsie wordt een matige of ernstige verstandelijke ontwikkelingsstoornis gezien; dit geldt voor ongeveer de helft van de symptomatische TSC-patiënten.

● Beeldvorming

De MRI-scan is de techniek van voorkeur voor het afbeelden van de hamartomen in de hersenen die bij TSC voorkomen. De aandoening ontleent haar naam aan de soms deels verkalkte knobbels (*tubers*) op het hersenoppervlak, die met name bij obductie opvallend kunnen zijn, en op de MRI-scan zichtbaar zijn als corticale tubers. Er is een relatie aangetoond tussen grote aantallen tubers en het voorkomen van epilepsie. De focus van de epilepsie lijkt vaak niet zozeer de tuber zelf te zijn, maar het gebied eromheen. Dit is van belang voor eventuele chirurgische interventie. Onder de tubers zijn vaak gebieden met verstoring van de normale architectuur van de hersenlagen zichtbaar en zijn er wigvormige verstoringen van de myelinisatiepatronen. Aan de binnenzijde van de hersenen (paraventriculair langs de randen van de derde ventrikel en in de buurt van het foramen van Monro), bevinden zich vaak kleine verkalkte tumortjes, die het best op een CT-scan te zien zijn als subependymale noduli. De verdeling van de afwijkingen over de verschillende hersenlagen past bij de gedachte van TSC als migratiestoornis van de cellen van de embryonale neurale lijst.

● Mondafwijkingen

Mondafwijkingen bij TSC komen voor in de vorm van putjes in het tandglazuur, met name op de vlakken van de tanden, vaak de incisieven (in tegenstelling tot cariës, dat meestal op de overgang van tanden naar tandvlees optreedt), en gingivafibromen. Grote fibromen kunnen bloeden en zodoende last geven; de medische betekenis van de mondafwijkingen is relatief. Ze zijn vooral van belang om tot een zekere diagnose te komen bij personen met zeer weinig symptomen van TSC.

● Oogafwijkingen

Hamartomen van het oog zijn veelal in de perifere retina gelokaliseerd. Gericht onderzoek vereist dus pupilverwijding. Soms is er sprake van zogenaamde *mulberry spots* ('moerbeivlekken'), en regelmatig komen pigmentafwijkingen van de retina voor.

● Nierafwijkingen

Nierafwijkingen ontstaan na het eerste levensjaar. Zowel multipole niercysten als renale angiomyolipomen komen voor. Bij 40-80% van de volwassen TSC-patiënten zijn nierkenmerken aanwezig, die verantwoordelijk zijn voor aanzienlijke morbiditeit door de kans op retroperitoneale bloedingen.

Differentiaaldiagnose en beginleeftijden van specifieke symptomen

Doordat het klinisch beeld bij TSC zeer divers is en pas geleidelijk aan tot uiting komt, is de differentiële diagnose bij een vermoeden van TSC mede afhankelijk van de leeftijd van de veronderstelde patiënt. In tabel 2 zijn de belangrijkste mogelijkheden samengevat, gegroepeerd naar leeftijd.

DNA-onderzoek bij TSC

De DNA-diagnostiek bij TSC is tijdrovend en complex. In Nederland vindt de moleculaire diagnostiek voor deze aandoening plaats in het DNA-laboratorium van de afdeling klinische genetica van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam. De aanvragen worden in principe via de diverse afdelingen klinische genetica gedaan. Bij TSC is bij ongeveer 60%-70% van de personen sprake van een ‘de novo’ mutatie. Ruim 30% heeft dus één of meer aangedane familieleden.

Omdat in de bij TSC betrokken genen zowel grote als kleine mutaties kunnen voorkomen, is uitgebreide DNA-analyse noodzakelijk, waarbij meerdere technieken worden gehanteerd. Mutaties zijn aangetoond in twee genen, die in 1993 (TSC2) en 1997 (TSC1) werden geïsoleerd. Het TSC2-gen is gelegen op de korte arm van het 16de chromosoom in band 16p13.3, het TSC1-gen op de lange arm van chromosoom 9, band 9q34.3. Grote deleties komen vrijwel uitsluitend voor in het TSC2-gen, waarbij soms sprake is van het grotendeels of geheel ontbreken van het gen door een deletie die ook het naast het TSC2-gen gelegen gen voor polycysteuze nierziekte (PKD1-gen) kan omvatten: het *contiguous gene deletion syndrome* van zowel TSC als autosomaal-dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD).

Anno 2003 wordt bij maximaal 60-70% van de personen met een klinische zekere diagnose van TSC een mutatie geïdentificeerd. Het DNA-onderzoek duurt minstens 6 maanden.

De beide eiwitten hamartine (genproduct van TSC1) en tuberine (van TSC2) vormen een complex dat betrokken is bij verschillende processen die de celgroei reguleren. Hamartine is een 130-kDa-eiwit, dat geen homologieën vertoont met reeds bekende eiwitten. Tuberine vertoont homologie met het rap1-GAP (*GTP-ase activating protein*), een eiwit met een rol in de celproliferatie. Functionele studies suggereren betrokkenheid van het tuberine-hamartinecomplex bij endocytose (via rabaptine), celadhesie (via ezrine) en regulatie van de celcyclus, wat past in de veronderstelde rol als tumorsuppressorgenen.

EXPRESINFORMATIE

De behandeling van epilepsie en begeleiding van een verstandelijke handicap staan centraal in het preventief management. Afhankelijk van de ernst van de aandoening wordt voor en/of na de puberteit diagnostisch onderzoek herhaald. De aandoening wordt in 60-70% van de gevallen veroorzaakt door een nieuwe mutatie. Wordt bij een patiënt een DNA-mutatie aangetoond, dan volstaat mutatiebepaling om de ouders uitsluitel te geven over de erfelijkheid.

Casus

Yvonne en haar partner Bert hebben kinderwens en vragen hun huisarts of de aandoening van Ineke, de zus van Yvonne, erfelijk is. Ineke is 36 jaar en woont in een instituut voor verstandelijk gehandicapten. Zij woont daar al vanaf haar 17de jaar. Als baby had zij ernstige epilepsie (“salaamkrampen”) en haar algemene ontwikkeling was ernstig vertraagd. De huisarts heeft geen idee of dit erfelijk is en verwijst Yvonne en Bert naar de polikliniek klinische genetica.

Daar worden na een intakegesprek de medische gegevens van Ineke, met toestemming van de ouders, opgevraagd. Er is geen oorzaak van de aandoening bekend en in overleg met de familie wordt Ineke door de klinisch geneticus onderzocht. Zij is een vriendelijke vrouw met een matige verstandelijke handicap; zij heeft een schuchter, teruggetrokken karakter. Op de huid worden een aantal depigmentatievlekken gezien. Rondom de neus een aantal naevi, die passen bij een adenoma sebaceum. De MRI-scan, gemaakt in 1995, wordt opgevraagd en toont multipole tuberomen. Het vermoeden van TSC wordt besproken en DNA-onderzoek (in Rotterdam) wordt ingezet.

Na 5 maanden komt de uitslag: Ineke heeft een pathogene mutatie in het TSC2-gen. De vele klinische onderzoeken die nodig zijn om naar dragerschap te zoeken, kunnen nu bij de ouders, bij Ineke en verdere familieleden vervangen worden door een DNA-test. DNA-onderzoek van de ouders is normaal: er is geen mutatie in het bloed. Vanwege de kans op kiemcelmosaïcisme (zie tekst), komen Yvonne en haar broers toch ook in aanmerking om onderzocht te worden. Yvonne blijkt geen drager te zijn van de mutatie en Bert en zij kunnen dus verder met hun gezinsplanning. De aandoening TSC bij Ineke lijkt ‘de novo’ ontstaan te zijn in deze familie.

Preventief management

Bij de ernstig aangedane personen met TSC staat de behandeling van de epilepsie en de begeleiding van de verstandelijke handicap voorop. De begeleiding zal daarom veelal in handen zijn van een kinderneuroloog of kinderarts met expertise op het gebied van epilepsiebehandeling. De arts voor verstandelijk gehandicapten is betrokken bij de mensen met TSC die intra- of semimuraal wonen. Wanneer de diagnose wordt gesteld, wordt de algehele situatie vastgelegd met de volgende onderzoeken: MRI-scan of CT-scan van de hersenen, oogheelkundig onderzoek, huidonderzoek, cardiale echografie, nierecho en tandonderzoek. Afhankelijk van de ernst van de aandoening worden voor en/of na de puberteit de onderzoeken herhaald, en verder op geleide van de eventuele klachten. Bedreigend voor het kind zijn een status epilepticus of hartritmestoornissen bij ernstige intracardiale rabdomyomen.

Reuscelastrocytomen in de hersenen treden bij ongeveer 5% van de patiënten op en kunnen zich, bij lokalisatie bij het foramen van Monro, door afsluiting van de liquorstroom als inklemming manifesteren. Op de volwassen leeftijd kunnen ook nog reuscelastrocytomen manifest worden.

Retroperitoneale bloedingen van de angiomyolipomen van de nieren zijn dan echter de meest voorkomende bedreiging. Regelmatige nierecho's, eventueel gevolgd door selectieve embolisatie of segmentexcisie, worden geadviseerd bij afwijkingen groter dan 4 centimeter.

TSC: de ziekte van Bourneville-Pringle

Friedrich Daniel Von Recklinghausen is waarschijnlijk de eerste geweest die in 1862 de combinatie beschreef van congenitale harttumoren (rabdomyomen) en *tubers* of 'Sklerosen' in het brein bij autopsie. De naam van Desiré Magloire Bourneville is echter verbonden aan de aandoening. Vroeger werd tubereuze sclerose ook wel de ziekte van Bourneville-Pringle genoemd.

Bourneville rapporteerde in 1880 als eerste een levende TSC-patiënt: een meisje met waarschijnlijk een 'de novo' mutatie. Zij was 12 jaar en had ernstige epilepsie, was mentaal geretardeerd en had afwijkingen in het gelaat die nu faciale angiofibromen zouden worden genoemd. Tot die tijd waren 'Sklerosen' in de hersenen voornamelijk een toevallige (?) bevinding post mortem, en was er geen klinisch beeld bij vastgelegd. Iets later (1890) beschreef John James Pringle het adenoma sebaceum in de Engelstalige literatuur.

Aanvankelijk werd TSC gekenmerkt door de zogeheten trias van Vogt (1901): faciaal angiofibroom (vroeger adenoma sebaceum genoemd; dit is echter een onjuiste benaming omdat deze gelaatsafwijking weinig met de talgklieren te doen heeft); epilepsie; en mentale retardatie. De volle trias van Vogt is evenwel bij slechts 29% van de (volwassen) patiënten aanwezig; 6% heeft zelfs geen van de drie verschijnselen!¹ Voor het stellen van de diagnose TSC in het eerste levensjaar biedt de trias al helemaal weinig tot geen houvast.

In 1967 formuleerde Gomez diagnostische criteria, die hij geregeld reviseerde en die in 1998 door Roach werden herzien.² Deze criteria zijn nog steeds belangrijk omdat de mogelijkheden van DNA-diagnostiek nog altijd beperkt en complex zijn en alleen mogelijk op goede klinische indicatie.

Referenties:

1. Gomez MR. *Tuberous Sclerosis complex*. 3rd ed. New York: Oxford Press 1999.
2. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13:624-628.

Door de vele gezichten van tubereuze sclerose is het adviseren van de families over erfelijkheidsaspecten ingewikkeld, ook al is de overerving 'eenvoudig autosomaal-dominant'. De eerste vraag is of iemand met TSC de eerste is in de familie, of dat er sprake is van een positieve familieanamnese. TSC is immers in ongeveer 30%-40% familiair (autosomaal-dominant) en in ongeveer 60%-70% is sprake van een nieuwe mutatie. De aandoening is erg variabel en er moet dus een aantal onderzoeken gedaan worden voordat besloten mag worden dat ouders van een zekere patiënt hoogstwaarschijnlijk geen gendragers zijn. Voor ouders van een kind met TSC geldt dat ten minste huidonderzoek, oogonderzoek en CT/MRI-scan van de hersenen verricht moeten zijn. Met deze drie onderzoeken wordt ten minste 98% van de gendragers gedetecteerd. Nieronderzoek bij de ouders is ook van belang omwille van de preventief therapeutische consequenties bij grote angiomyolipomen en/of (multipel) cysten. Voor een nog vollediger onderzoek moet ook onderzoek van de mondholte en een hartecho plaatsvinden.

Duidelijker is de situatie waarin bij de indexpatiënt een mutatie in het DNA is aangetoond (zie kader). In dat geval hoeven ouders en verdere familieleden niet alle klinische onderzoeken te ondergaan, maar kan mutatieonderzoek verricht worden om hen uitsluit te geven (zie ook de casus). Bij een nieuw ontstane mutatie bij het kind kan (behalve de ouders zelf) de hele familie gerustgesteld worden. Voor de

ouders blijft altijd een klein herhalingsrisico van enkele procenten bestaan vanwege de kans op een zogenaamd 'kiemcelmosaïcisme': de vader en moeder hebben geen mutatie in het bloed, maar dragen deze mogelijk wel in hun geslachtscellen. Hiervan lijkt in 5%-10% van de families sprake. Als DNA-onderzoek verricht is en een mutatie opgeleverd heeft, is niet alleen familieonderzoek maar ook prenatale diagnostiek mogelijk.

Epiloog

Het tubereuze-sclerosecomplex is een complexe multisysteemaandoening waarmee de huisarts te maken kan krijgen en waarbij coördinatie in de zorg belangrijk is.

Verwijzing naar een klinisch-genetisch centrum kan zinvol zijn in de periode dat de diagnose TSC gesteld wordt, bij een (verdere) kinderwens van ouders met een kind met TSC, of bij een mogelijke kinderwens van broers en/of zusters van een patiënt met TSC. Een behoorlijk deel van de mensen met TSC zal geen tot nauwelijks medische klachten door de aandoening ondervinden. Maar de ziekte kan in het ergste geval wel in de volle omvang doorgegeven worden. Als de diagnose wordt gesteld, moet rekening worden gehouden met morbiditeit in de vorm van nierproblemen. Daarom is in elk geval beperkt onderzoek (nierecho) aangewezen bij personen die vanuit het oogpunt van vroege opsporing 'at risk' zijn, ook wanneer geen primaire vraag naar dragerschap bestaat.

Literatuur:

Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6:15-23.

Gomez MR. *Tuberous Sclerosis complex*. 3rd ed. New York: Oxford Press 1999.

Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13:624-628.

Verhoef S. Clinical and molecular genetic of tuberous sclerosis complex: Thesis. Erasmus Universiteit Rotterdam; 2001.

Verhoef S, Lindhout D, Halley DJJ, Ouweland AMW van den. Van gen naar ziekte; de TSC1- en TSC2-genen en tubereuze sclerose complex. *NTVG* 2001;145:1928-1930.

De STSN

Voor patiënten met TSC is er een actieve patiëntenvereniging: de Stichting Tubereuze Sclerose Nederland. De vereniging heeft ook een goede website: www.stsn.nl. De in 1981 door ouders en patiënten opgerichte vereniging wordt door zo'n 400 gezinnen en instanties gesteund. Er is beschikking over uitgebreid informatiemateriaal en er zijn een groot aantal medisch adviseurs met een grote deskundigheid op diverse deelgebieden.

Het secretariaat wordt beheerd door mw. M. van Zuilen, Karveel 45-74, 8242 VB Lelystad. Telefoon 0320-23 32 48. E-mail adres: info@stsn.nl

Adres voor correspondentie

Dr. S. Verhoef, klinisch geneticus
Polikliniek Familiaire Tumoren
Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis
Afdeling Klinische Genetica, Academisch Medisch Centrum
Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam
e-mail: S.Verhoef@NKI.nl