



## Tuberöse Sklerose Komplex-Erkrankung (TSC) bei Kindern und Jugendlichen

### Ziele:

Ermittlung der Inzidenz; Erfassung der klinischen Präsentation gesicherter Fälle der TSC-Erkrankung und der zugrunde liegenden Molekulargenetik bei Kindern <18 Jahren in Deutschland; Erfassung inzidenter Verdachtsdiagnosen („possible diagnosis“ gemäß den revidierten Leitlinien aus dem Jahr 2013; [1]), pränataler (z. B. kardiale Rhabdomyome) und perinataler Besonderheiten und klinischer Auffälligkeiten (z. B. Hautläsionen, wie „White spots“), angewandter Behandlungsstrategien sowie des Einsatzes von mTOR-Inhibitoren; Konzeption von Interventionsstudien (Fallzahlschätzung, Studienprotokolle). Darüber hinaus wird die Initiierung eines von ESPED unabhängigen TSC-Registers angestrebt.

### Studienleitung:

Prof. Dr. med. Sascha Meyer, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Sektion Neuropädiatrie, 66421 Homburg  
Tel.: 06841-1628313, Fax: 06841-1628452, sascha.meyer@uks.eu

**Studiendauer:** 2 Jahre, Beginn: 01.03.2015

### Hintergrund:

Bei der tuberösen Sklerose (TSC) handelt sich um eine genetisch bedingte Multisystemerkrankung (betroffene Gene TSC1 und TSC2), die im Wesentlichen charakterisiert ist durch das Auftreten von Hamartomen im Gehirn, Herz, in Haut, den Augen, Nieren, Lunge und in der Leber. Aufgrund großer Unterschiede der Ausprägung sowie des Auftretens und des Verteilungsmusters der Hamartome zeigt der klinische Phänotyp eine hohe Variabilität. Nicht selten wird die Erkrankung erst im Kleinkindalter – meist nach 3 Jahren – manifest, sodass die klinischen Stigmata nicht immer geeignet sind, sehr früh eine Diagnose zu stellen. Im Jahr 2013 erfolgte eine Aktualisierung und Überarbeitung der Kriterien für die Diagnosestellung sowie der klinischen Überwachung der Patienten mit TSC-Erkrankung [1, 2]. Man geht heutzutage von einer Frequenz von rund 1:6.000 Geburten aus [3, 4].

Bezüglich neurologischer Auffälligkeiten ist zu erwähnen, dass rund 85% der Kinder und Jugendlichen mit TSC unter ZNS-Affektionen leiden (Epilepsie, geistige Entwicklungsretardierung, Verhaltensauffälligkeiten/-störungen, einschließlich Autismus). Epileptische Anfälle können fokaler Natur sein, allerdings kann auch ein West-Syndrom mit BNS-Anfällen und problematischer Prognose auftreten. Durch das Entstehen und die Größenzunahme subependymaler Riesenzellastrozytome („subependymal giant cell astrocytoma“, SEGA) kann es durch Blockade des Foramen Monroi konsekutiv zu einer Liquorzirkulationsstörung mit hydrozepalem Aufstau und Anstieg des intrakraniellen Drucks kommen. Die klinische Diagnose einer TSC-Erkrankung kann heutzutage bei ca. 85% der Patienten molekulargenetisch gesichert werden (Genort für TSC1 auf Chromosom 9; Genlocus q34 und TSC2 auf Chromosom 16; Genlocus p13.3).

### Fragestellungen:

1. Wie hoch ist die Inzidenz der TSC-Erkrankung in Deutschland?
2. Wie ist die Altersverteilung bei Erstdiagnose? Wie hoch ist der Prozentsatz der Patienten, die bereits pränatal erkannt werden?
3. Ergebnisse der Molekulardiagnostik: Bei wie vielen der Patienten wurde diese durchgeführt und welche Verteilung (TSC1/TSC2) liegt vor?
4. Detaillierte Erfassung der klinischen, organspezifischen Symptomatik und Dysfunktion

### Falldefinition:

Eingeschlossen werden alle Kinder <18 Jahre mit Neudiagnose einer TSC-Erkrankung, die die revidierten Diagnosekriterien aus dem Jahr 2013 erfüllen [1].

Gesicherter Fall: Nachweis pathogenetischer TSC1- oder TSC2-Mutation bzw. durch Vorliegen von 2 Hauptkriterien oder 1 Hauptkriterium und  $\geq 2$  Nebenkriterien

Verdachtsfall: Vorliegen von entweder 1 Hauptkriterium oder  $\geq 2$  Nebenkriterien

### Hauptkriterien

- Hypomelanotische Flecken ( $\geq 3$  mit einem Mindestdurchmesser von 5 mm)
- Angiofibrome ( $\geq 3$ ) oder friböser Plaque auf Stirn oder Kopfhaut
- Unguale Fibrome ( $\geq 2$ )
- Chagrin-Patch (lederartig verfestigte lumbosakrale Läsion)
- Multiple Netzhauthamartome
- Kortikale Dysplasien
- Subependymale Knötchen
- Subepend. Riesenzellastrozytome (SEGA)
- Kardiale Rhabdomyome
- Lymphangioliomyomatose
- Angiomyolipome ( $\geq 2$ )

### Nebenkriterien

- Konfettiartige Hautläsionen
- Gingivale/enorale Fibrome
- Multiple Nierenzysten
- Zahnschmelzdefekte ( $\geq 3$ )
- Retinaler achromatischer Fleck
- Nichtrenale Hamartome

### Logistik:

Bitte melden Sie jeden Erkrankungsfall nach obiger Falldefinition an ESPED. Danach erhalten Sie einen Fragebogen zur Erfassung der wichtigsten klinischen, genetischen und epidemiologischen Angaben (Rücksendung an ESPED-Zentrale). Darüber hinaus erhalten Sie einen Brief mit der Bitte um Weitergabe an die Eltern, in dem die Eltern um Einwilligung zur Teilnahme an einer Verlaufserfassung gebeten werden.

### Literatur:

1. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49:255-65.
2. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49:243-54.
3. Yilmaz U, Altmeyer K, Meyer S. Tuberous sclerosis complex. *Radiologe* 2013; 53:1091-8.
4. O'Callaghan F, Shiell A, Osborne J, Martyn C. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet* 1998; 352:318-9.