

Indholdsfortegnelser findes på [ScienceDirect](#)

Pediatric Neurology

Tidsskriftets hjemmeside:



Original artikel

Kontrol og behandling af tuberøs sklerose-kompleks: Anbefalinger fra den internationale konsensuskonference om tuberøs sklerose-kompleks 2012 "The 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference"

Darcy A. Krueger, MD PhD ^{a,*} (læge og ph.d.), Hope Northrup, MD ^b (læge), på vegne af den internationale konsensusgruppe vedrørende tuberøs sklerose-kompleks

^a Division of Neurology, Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA

^b Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, University of Texas Medical School at Houston, Houston, Texas, USA

RESUMÉ

BAGGRUND: Tuberøs sklerose-kompleks er en genetisk sygdom, som påvirker alle organsystemer, men sygdommens manifestationer varierer signifikant blandt de individer, der har sygdommen. Sygdommens forskellige og varierende manifestationer og progression kan være livstruende med signifikant indvirkning på levevilkår og livskvalitet. Den nuværende kontrol- og behandlingspraksis er meget varierende og afhænger af område og land, hvilket afspejler, at de seneste konsensusanbefalinger blev udarbejdet i 1998, og at der mangler en opdateret og omfattende standard, som indbefatter den nyeste videnskabelige evidens og den aktuelt bedste kliniske praksis. **METODER:** Konsensusgruppen "The 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group", som består af 79 specialister fra 14 lande, blev opdelt i 12 særskilte underudvalg. Hvert underudvalg blev ledet af en kliniker med avanceret ekspertise inden for tuberøs sklerose-kompleks og det relevante medicinske subspecialt. Hvert underudvalg fokuserede på et specifikt sygdomsområde med vigtige kliniske behandlingsimplikationer og havde til opgave at formulere de vigtigste kliniske spørgsmål, som skulle behandles inden for udvalgets fokusområde, gennemgå den relevante litteratur, vurdere datastyrken og udfærdige en anbefaling i overensstemmelse hermed. **RESULTATER:** De opdaterede konsensusanbefalinger for klinisk kontrol og behandling i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks opsummeres her. Anbefalingerne er relevante for hele patientens levetid – fra spædbarnsalder til voksenalder – og vedrører både individer, som er nydiagnosticerede, og individer, for hvem diagnosen allerede er blevet stillet på et tidligere tidspunkt. **KONKLUSIONER:** Anbefalingerne fra konsensusgruppen "The 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group" udgør en evidensbaseret og standardiseret tilgang til optimal klinisk behandling af individer med tuberøs sklerose-kompleks.

Nøgleord: tuberøs sklerose, kontrol, behandling, retningslinje

Pediatr Neurol 2013; 49: 255-265

© 2013 Forfatterne. Udgivet af Elsevier Inc.

Indledning

De kliniske manifestationer af tuberøs sklerose-kompleks (TSC – Tuberous Sclerosis Complex) er meget forskellige både med hensyn til, hvilke organsystemer der er impliceret, og hvilken sværhedsgrad der er tale om. Alle organsystemer kan være impliceret, hvor påvirkningen af

nogle organsystemer er mere fremherskende i spædbarnsalderen og barndommen, mens andre organsystemer har større sandsynlighed for at være påvirket i voksenalderen.¹ Fødselsincidensen vurderes til at være 1:5800.² Mange manifestationer kan være livstruende, og hensigtsmæssig kontrol og behandling er påkrævet for at begrænse morbiditet og mortalitet for denne sygdom. Hensigtsmæssig behandling er også afgørende for at opnå optimal livskvalitet for de individer, som har sygdommen. Dette kræver, at behandlingen regelmæssigt koordineres på tværs af medicinske specialer og fra barndom til voksenalder, og især i den kritiske overgang fra det pædiatriske speciale til behandlingen på voksenområdet er etableret.

I 1998 sponsorerede det amerikanske National Institutes of Health den første konsensuskonference om tuberøs sklerose-kompleks med henblik på at udvikle anbefalinger til diagnosticering og behandling af patienter med TSC.^{3,4} På

Artikelhistorie:

Modtaget den 9. juli 2013. Antaget den 1. august 2013.

* Korrespondance: Dr. Krueger, Division of Neurology, Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, MLC #2015; 3333 Burnet Avenue, Cincinnati, OH 45229, USA

E-mailadresse: darcy.krueger@cchmc.org

det tidspunkt var de to kendte gener, som kan forårsage TSC, blevet identificeret, men man kendte endnu ikke deres funktion og molekylære rolle.^{5,6} Vi ved nu, at TSC 1- og TSC 2-generne koder for hamartin (TSC 1) og tuberin (TSC 2), som udgør et regulerende kompleks til begrænsning af aktiviteten af en vigtig intracellulær regulator af cellevækst og metabolisme kendt som mTORC1 (mammalian Target Of Rapamycin Complex 1) via hæmning af de små GTPase-Rheb (Ras homolog enriched in brain).⁷ Den funktionelle forbindelse mellem TSC 1/TSC 2 og mTORC1 har ført til vigtige kliniske fremskridt inden for brugen af mTORC1-inhibitorer til behandling af flere kliniske manifestationer af TSC, herunder cerebralt subependymalt kæmpecelleastrocytom⁸⁻¹¹, renale angiomyolipomer^{8, 12, 13} og pulmonal lymfangiomyomatose (LAM).^{8, 13-15} Signifikante fremskridt inden for billeddiagnostik, kirurgi, interventionel radiologi, medicinsk behandling og adfærdsterapi har ændret/transformeret TSC-behandlingen siden 1998.

Omfanget af medicinske fremskridt inden for TSC og behovet for at standardisere og optimere den kliniske behandling af individer med TSC nødvendiggjorde en opdatering af de diagnostiske kriterier og de kliniske retningslinjer for behandling fra 1998. I 2011 blev konsensuskonferencen "The 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference" organiseret og sponsoreret af Tuberous Sclerosis Alliance – en nonprofitorganisation til patientstøtte, og medlem af TSCi (Tuberous Sclerosis Complex International). Derefter blev der foretaget identifikation af sygdomsfokusområder, deltagende kliniske eksperter som bidragsydere, kliniske spørgsmål, som skulle tages op, proces for litteraturgennemgang og udkast til anbefalinger. Den 14.-15. juni 2012 mødtes 79 eksperter fra 14 lande i Washington, DC, for at færdiggøre de diagnostiske anbefalinger samt kontrol- og behandlingsanbefalingerne for patienter med TSC. Færdiggørelsen af arbejdet og redigeringen fortsatte ind i begyndelsen af 2013. En opsummerende rapport om de reviderede diagnostiske kriterier for TSC findes særskilt.¹⁶ Her opsummerer vi de opdaterede kontrol- og behandlingsanbefalinger for den standardiserede og optimale kliniske behandling af patienter med TSC.

Metoder

Der blev organiseret tolv underudvalg, som hver blev ledet af en kliniker med avanceret ekspertise i TSC og det relevante medicinske subspecial, for at fokusere på specifikke sygdomsfokusemner, som har vigtige kliniske behandlingsimplikationer i forbindelse med TSC: (1) dermatologi og odontologi, (2) nefrologi, (3) pulmonologi, (4) kardiologi, (5) oftalmologi, (6) gastroenterologi, (7) endokrinologi, (8) genetik, (9) epilepsi, (10) TSC-associerede neuropsykiatriske forstyrrelser, (11) hjernestruktur, -tubera og -tumorer samt (12) koordinering af klinisk behandling. Hvert underudvalg fik til opgave at formulere centrale kliniske spørgsmål, som skulle tages op inden for udvalgets fokusområde, gennemgå relevant litteratur, vurdere datastyrken og udarbejde en anbefaling på grundlag af den vurderede litteratur eller – hvis der manglede data – en ekspertvurdering baseret på erfaring, casestudier eller en anden hensigtsmæssig metode. Hvis det ikke var muligt at udarbejde en anbefaling, fordi der ikke var konsensus, eller fordi der blev fundet modstridende evidens med samme værdi eller vægt, skulle underudvalget udarbejde anbefalinger til fremtidig forskning, som skulle bidrage til at løse problemet.

En centraliseret litteratursøgning blev udført den 12. marts 2012 til brug for alle underudvalg i konsensusgruppen. Ved denne søgning anvendte man PubMed-databasen og Scopus-databasen over alle artikler, som blev udgivet mellem 1997 (året inden den sidste konsensuskonference) og 2012 (aktuelt år), uanset sprog. Søgetermer for PubMed bestod af "tuberous sclerosis" (tuberos sklerose) og "humans" (mennesker) og "diagnosis OR therapy" (diagnose ELLER behandling). Søgetermer for Scopus bestod af "tuberous sclerosis" (tuberos sklerose) og "diagnosis OR treatment" (diagnose ELLER behandling). Der blev identificeret 2.692 artikler ved hjælp af denne fremgangsmåde. Hvert underudvalg i konsensusgruppen kunne derefter bestemme yderligere søgetermer, som var relevante for det organsystem eller sygdomsfokusområde, som udvalget beskæftigede sig med, for at målrette søgningen efter artikler til gennemgang og

vurdering yderligere. Det var muligt at foretage yderligere litteratursøgninger efter behov, hvis de individuelle underudvalg vurderede, at dette var nødvendigt for at kunne behandle vigtige kliniske spørgsmål, som ikke blev omfattet af den centrale litteratursøgning (f.eks. retningslinjer for epilepsikirurgi eller organtransplantation, som var relevante, men ikke særegne, for TSC).

Det evidensbaserede system, som er baseret på den tilgang, der anvendes i de kliniske NCCN-retningslinjer (NCCN – National Comprehensive Cancer Network)¹⁷, blev anvendt til at gradue evidensstyrken og styrken af de fremsatte anbefalinger. NCCN-systemet muliggør anbefalinger, som er baseret på alle klasser af evidens, idet anbefalingerne kategoriseres med hensyn til den type og styrke af evidens, der anvendes til at understøtte anbefalingerne, og det er velegnet til anvendelse på tværs af mange organsystemer og specialer for en sjælden sygdom som f.eks. TSC med multisystempåvirkning. Ifølge de kliniske NCCN-retningslinjer er kategori 1-anbefalinger baseret på evidens på højt niveau og uniform konsensus, mens kategori 2-anbefalinger er baseret på evidens på lavere niveau og enten uniform konsensus eller blot konsensus. Kategori 3-anbefalinger er de anbefalinger, for hvilke der ikke kan opnås konsensus, uanset evidens. Yderligere oplysninger om dette system, herunder definitioner af evidens på højt og lavt niveau, findes i Tabel 1.

Med henblik på formålene med dette opsummerende dokument har man opdelt de kontrol- og behandlingsanbefalinger, som er udarbejdet af konsensusgruppen fra konferencen "The 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference", i to grupper: (1) anbefalinger, som gælder for tidspunktet ved den initiale diagnose, og (2) anbefalinger, der gælder i forbindelse med den opfølgende kontrol og behandling. Denne tilgang er forbundet med en vis grad af overlapning, eftersom nogle forhold, som opdages ved den initiale diagnose, kan kræve øjeblikkelig intervention, yderligere undersøgelse eller henvisning til specialist. Diskussionen i denne opsummerende artikel er nødvendigvis begrænset til de mest relevante og vigtigste pointer. En mere detaljeret diskussion om specifikke anbefalinger for de forskellige fokusområder inden for TSC, understøttende evidens for disse og andre særlige overvejelser vil blive udgivet særskilt af hvert underudvalg i konsensusgruppen fra konferencen "The 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference".

Kontrol- og behandlingsanbefalinger for individer, hos hvem der nyligt er opstået mistanke om TSC, eller individer med nydiagnosticeret TSC

Der er som regel først mistanke om TSC hos et individ, når et eller flere kliniske diagnostiske kriterier er identificeret (Tabel 2). Formålet med undersøgelser i forbindelse med den initiale diagnose er at bekræfte diagnosen hos individer med "mulig" TSC og at bestemme omfanget af sygdommen og organpåvirkningen hos individer med "sikker" TSC. Resultater fra disse baseline-undersøgelser er også vigtige elementer i overvejelserne, når der skal træffes behandlingsbeslutninger ifald der skulle opstå yderligere sygdomsmanifestationer på et senere tidspunkt.

Genetik

Alle individer bør få udarbejdet en familieanamnese over tre generationer med henblik på at bestemme, om yderligere familiemedlemmer har risiko for at få en diagnose. Gen-testning anbefales med henblik på genetisk rådgivning, eller når der er mistanke eller tvivl om en TSC-diagnose, hvor dette ikke kan bekræftes klinisk (Kategori 1).

Hjerne

Alle individer, for hvilke der er mistanke om, at de har TSC, bør – uanset alder – få foretaget MR-scanning (magnetisk resonans-scanning) af hjernen med og uden gadolinium for at undersøge, om der forekommer kortikale/subkortikale tubera, subependymale noduli (SEN), andre typer af neuronale migrationsdefekter og subependymale kæmpecelleastrocytomer (SEGA).

TABEL 1.

Anbefalingskategorier og -beskrivelser

Kategori	Beskrivelse	Understøttende evidens
1	På grundlag af evidens på højt niveau er der uniform konsensus om, at interventionen er hensigtsmæssig	Mindst ét overbevisende klasse I-studie ELLER mindst to overbevisende og konsistente klasse II-studier ELLER mindst tre overbevisende og konsistente klasse III-studier
2A	På grundlag af evidens på lavere niveau er der uniform konsensus om, at interventionen er hensigtsmæssig	Mindst ét overbevisende klasse II-studie ELLER mindst to overbevisende og konsistente klasse III-studier Mindst ét overbevisende klasse III-studie
2B	På grundlag af evidens på lavere niveau er der konsensus om, at interventionen er hensigtsmæssig	ELLER mindst to overbevisende og konsistente klasse IV-studier Klasse I-IV-studier, som er modstridende eller utilstrækkelige til at udgøre et grundlag for konsensus
3	På grundlag af evidens på ethvert niveau er det ikke muligt at opnå konsensus om hensigtsmæssig intervention	

Klassedefinitioner for understøttende evidens

Klasse I: evidens fra en prospektiv, randomiseret og kontrolleret klinisk undersøgelse med blindet resultatvurdering i en repræsentativ population.

Klasse II: evidens fra en prospektiv matchet gruppe-kohorteundersøgelse i en repræsentativ population med blindet resultatvurdering.

Klasse III: evidens fra alle andre kontrollerede undersøgelser (inklusive veldefinerede naturlige forløbskontrolgrupper eller patienter, der fungerer som egne kontrolgrupper) i en repræsentativ population, hvor resultatvurderingen er uafhængig af patientbehandling.

Klasse IV: evidens fra ukontrollerede undersøgelser, patientmateriale, sygehistorier eller ekspertvurderinger.

Hvis MR-scanning ikke er tilgængelig eller ikke kan udføres, kan CT-scanning (CT – computertomografi) eller ultralydsscanning af hovedet (hos nyfødte eller spædbørn, når fontanellerne er åbne) muligvis anvendes, selv om resultaterne anses for at være suboptimale, og selv om det ikke altid er muligt at detektere de abnormiteter, som en MR-scanning kan vise.^{18, 19} (Kategori 1)

I spædbarnsalderen er det sandsynligt, at der kan forekomme fokale anfald og infantile spasmer (IS)^{20, 21}, og børnenes forældre bør oplæres i at kunne genkende disse anfald og spasmer, selv hvis ingen af disse har fundet sted på tidspunktet for den første diagnose. Alle børn bør få foretaget en baseline-EEG-undersøgelse (EEG – ElektroEncefaloGram), også selv om genkendte eller rapporterede kliniske anfald ikke har fundet sted. (Kategori 2A)

Hvis baseline-EEG-undersøgelsen er unormal, især hvis der også forekommer karakteristika for TSC-associerede neuropsykiatriske forstyrrelser (TAND – TSC-Associated Neuropsychiatric Disorders),

skal der efterfølgende foretages en 24-timers video-EEG-undersøgelse for at undersøge, om der forekommer elektrografisk eller svag klinisk anfaldsaktivitet. (Kategori 3)

TAND er en ny term, som fremsættes til beskrivelse af de interrelaterede funktionelle og kliniske manifestationer af hjernedysfunktion, som er almindeligt forekommende ved TSC, herunder aggressiv adfærd, autismespektrumsforstyrrelser, intellektuelle svagheder, psykiatriske og neuropsykologiske forstyrrelser samt skole- og erhvervsmæssige vanskeligheder.²²

Alle patienter bør have foretaget en omfattende vurdering på diagnosetidspunktet for at bestemme en baseline for fremtidige vurderinger og for at identificere områder, som kræver øjeblikkelig eller tidlig intervention. En omfattende vurdering kræver sandsynligvis tværfagligt samarbejde, og de kliniske teams bør opretholde en lav tærskel for initiering af tidlige interventioner og andre behandlingsstrategier. (Kategori 1)

TABEL 2.

Kontrol- og behandlingsanbefalinger for nydiagnosticeret tuberøs sklerose-kompleks (TSC) eller mistanke om TSC

Organsystem eller specialeområde	Anbefaling
Genetik	• Udarbejd en familieanamnese over tre generationer for at vurdere, om der er yderligere familiemedlemmer med risiko for TSC • Tilbyd gen-testning med henblik på familierådgivning, eller når der er tvivl om en TSC-diagnose, som ikke kan bekræftes klinisk
Hjerne	• Foretag MR-scanning af hjernen for at undersøge, om der forekommer tubera, subependymale noduli (SEN), migrationsdefekter og subependymale kæmpecelleastrocytomer (SEGA) • Vurdér, om der forekommer TSC-associeret neuropsykiatrisk forstyrrelse (TAND) • Hvis der er tale om spædbørn: Lær forældrene at kunne genkende infantile spasmer, selv hvis der ikke er forekommet nogen på tidspunktet for diagnosen • Foretag en rutinemæssig baseline-EEG-undersøgelse (EEG – ElektroEncefaloGram). Hvis resultatet af EEG-undersøgelsen er unormalt, især hvis der også forekommer TAND-karakteristika, skal der foretages opfølgning ved hjælp af en 24-timers video-EEG-undersøgelse for at undersøge, om der forekommer subklinisk anfaldsaktivitet
Nyre	• Foretag MR-scanning af abdomen for at undersøge, om der forekommer angiomyolipomer og renale cyster • Foretag screening for hypertension ved at udføre en nøjagtig blodtryksmåling
Lunge	• Vurdér nyrefunktionen ved at bestemme den glomerulære filtrationshastighed (GFR – Glomerular Filtration Rate) • Foretag baseline-lungefunktionstest (lungefunktionstest og 6-minutters gang-test) og HRCT-scanning (HRCT – High-Resolution Computed Tomography) af thorax for patienter (selv hvis de er asymptomatiske), som har risiko for at udvikle lymfangiomyomatose (LAM) – typisk kvinder i alderen fra 18 år og op efter. Voksne mænd, som har symptomer, bør også testes • Rådgiv om risici forbundet med rygning og østrogenbrug hos unge piger og voksne kvinder
Hud	• Foretag en detaljeret klinisk dermatologisk inspektion/undersøgelse
Tænder	• Foretag en detaljeret klinisk dental inspektion/undersøgelse
Hjerte	• Overvej udførelse af fetal ekkokardiografi for at detektere individer med høj risiko for hjertesvigt efter fødsel, hvis der er identificeret rhabdomyomer ved prænatal ultralydsundersøgelse • Udfør ekkokardiografi hos børn, især hvis de er yngre end 3 år • Udfør ekkokardiografi (EKG) i alle aldre for at undersøge, om der forekommer underliggende ledningsdefekter
Øje	• Foretag en komplet oftalmologisk vurdering, herunder pupildilatationsoftalmoskopi, for at undersøge, om der forekommer retinale læsioner og synsfeltdefekter

Patienter, som går i skole/er i gang med en uddannelse, bør komme i betragtning til en individuel uddannelsesplan, som er baseret på den individuelle TAND-profil. (Kategori 2A)

Nyre

På diagnosetidspunktet bør der foretages scanning af abdomen, uanset hvilken alder patienten har. Som det er i forhold til hjernen, er MR-scanning den foretrukne metode til vurdering af angiomyolipomer, eftersom mange af disse kan være fedtfattige, hvorfor de kan blive overset ved CT-scanning eller ultralydsundersøgelse af abdomen.²³ MR-scanning af abdomen og MR-scanning af hjernen kan kombineres i én undersøgelse, hvilket begrænser behovet for at anvende anæstesi flere gange, hvis anæstesi er påkrævet for at kunne foretage en vellykket MR-scanning. MR-scanning af abdomen kan også afsløre aneurysmer (udvidelser) på aorta eller ekstrarenale hamartomer i leveren, pancreas og andre abdominale organer, der også kan forekomme hos individer med TSC. Ud over billeddiagnostik er det vigtigt at foretage nøjagtig blodtryksmåling og vurdere blodtrykket, eftersom der er øget risiko for sekundær hypertension. For at vurdere nyrefunktionen på diagnosetidspunktet bør der tages blodprøver for at bestemme den glomerulære filtrationshastighed (GFR – Glomerular Filtration Rate) ved hjælp af kreatininsammenligninger for voksne^{24, 25} eller børn.²⁶ Alternativt kan der anvendes måling af serum-cystatin C-koncentration for at vurdere GFR.²⁷ (Kategori 1)

Lunge

For at vurdere om der forekommer LAM, bør kvinder i alderen fra 18 år og opefter have foretaget en baselinelungefunktionstest, 6-minutters gang-test og HRCT-scanning (HRCT – High-Resolution Computed Tomography) af thorax. Når det er muligt, bør der anvendes lavstrålingsprotokoller. Et niveau for vaskulær endothelial væksthæft type D (VEGF-D) i serum kan være nyttigt til fastlæggelse af en baseline for fremtidig LAM-udvikling eller -progression.^{28, 29} Rådgivning om risici forbundet med rygning og østrogenbrug (f.eks. nogle orale præventionsmidler), som kan øge den indvirkning, som LAM har, bør også gives til unge og voksne. (Kategori 2A)

Hud og tænder

Alle patienter bør have foretaget en detaljeret klinisk dermatologisk og dental undersøgelse på diagnosetidspunktet for at undersøge, om der forekommer angiofibromer, fibrøse cefale plaques, hypomelanotiske makulae eller "konfetti"-læsioner, neglefibromer, hudområder med læderagtig og gulbrun hud (shagreen patch), defekter i tandemaljen og intraorale fibromer. (Kategori 2A)

Hjerte

Hos børn – især de, som er yngre end 3 år – bør der foretages ekkokardiografi og elektrokardiografi (EKG) for at undersøge, om der forekommer henholdsvis rhabdomyomer og arytmi. Hos individer med rhabdomyomer, som er identificeret ved hjælp af prænatal ultralydsscanning, kan det være nyttigt at udføre fosterekkokardiografi for at detektere de individer, som har en høj risiko for hjertesvigt efter fødslen. (Kategori 1)

Hvis der ikke forekommer hjertesymptomer eller

anamnese, som giver mistanke til det, er det ikke nødvendigt, at udføre ekkokardiografi på voksne, men eftersom der stadig kan forekomme ledningsdefekter, som kan have indflydelse på valg og dosering af medicin³⁰, anbefales det stadigvæk at udføre et baseline-EKG. (Kategori 2A)

Øje

Det anbefales at foretage en oftalmologisk baseline-vurdering, herunder fundusskopi, for alle individer, som er diagnosticeret med TSC, for at undersøge, om der forekommer hamartomer og hypopigmenterede retinale læsioner. (Kategori 1)

Andet

Selv om vaskulære aneurysmer, gastrointestinale polypper, knoglecyster og forskellige endokrinopater kan være associeret med TSC, er der ikke tilstrækkelig evidens til at understøtte rutinemæssig vurdering på diagnosetidspunktet, medmindre der er kliniske symptomer eller anden bekymrende anamnese, som giver anledning til specifikke undersøgelser. (Kategori 3)

Anbefalinger for fortsat kontrol og behandling for individer, som tidligere er blevet diagnosticeret med TSC

Når TSC-diagnosen er blevet stillet, og de indledende diagnostiske vurderinger er færdiggjort, er det nødvendigt at udføre fortsat kontrol for at følge progressionen af kendte problemer eller læsioner og fremkomsten af nye problemer/læsioner (Tabel 3).²⁰ Nogle manifestationer begynder i barndommen og forekommer sjældnere eller forårsager sjældnere nye problemer i voksenalderen, f.eks. hjerterhabdomyomer eller subependymale kæmpecelleastrocytomer. Problemer med LAM er derimod typisk begrænset til voksenalderen, og renale manifestationer kræver signifikant mere kontrol og intervention i voksenalderen end i barndommen på grund af den fortsatte vækst af angiomyolipomer og andre renale læsioner. Endelig er det muligt, at andre aspekter ved TSC kan forekomme i løbet af individets fulde levetid, f.eks. epilepsi og TAND, men specifikke manifestationer og indvirkning på den samlede helbredstilstand og livskvalitet kan variere. Der er derfor brug for fortsat periodisk kontrol efter den initiale diagnose er stillet for at sikre optimal behandling og forebyggelse af sekundære komplikationer, som er associeret med TSC. Behandling af specifikke komplikationer ved TSC kræver ofte input fra et tværfagligt team.

Genetik

Gen-testning og genetisk rådgivning bør tilbydes individer med TSC, når de når den reproduktive alder, og førstegradsslægtinge til individer med sygdommen bør tilbydes klinisk vurdering og – hvor en mutation er blevet identificeret i indekstilfældet – gen-testning. (Kategori 1)

Hjerne

Symptomatisk SEGA eller SEGA associeret med tiltagende ventrikulær forstørrelse eller med uforklarlige ændringer i neurologisk status eller TAND-symptomer kræver intervention eller hyppigere klinisk kontrol og re-skanning. For individer med akutte symptomer er kirurgisk resektion den anbefalede intervention, og det kan også være nødvendigt at foretage cerebrospinalvæske-omkørsel (shunt-behandling). I tilfælde af voksende, men ellers asymptomatisk SEGA kan enten kirurgisk resektion eller medicinsk behandling med mTOR-inhibitorer være effektiv.^{31, 32} Den fælles beslutningstagning med

patienterne eller disses forældre i forbindelse med valg af den bedste behandlingsmulighed bør omfatte overvejelser om følgende faktorer: risiko for komplikationer eller bivirkninger, behandlingsomkostninger, forventet

TABEL 3.

Kontrol- og behandlingsanbefalinger for patienter, som allerede er blevet diagnosticeret med sikker eller mulig TSC

261

Organsystem eller specialeområde	Anbefaling
Genetik	Tilbyd individer, som er i den reproduktive alder, eller som nyligt er begyndt at overveje at få børn, gen-testning og familierådgivning, hvis dette ikke tidligere er blevet foretaget
Hjerne	- Foretag MR-scanning af hjernen med intervaller på 1-3 år af asymptomatiske TSC-patienter, som er yngre end 25 år for at undersøge, om der er tilkommet nye subependymale kæmpecelleastrocytomer (SEGA). Patienter med store eller voksende SEGA eller med SEGA, som forårsager ventrikulær forstørrelse, men som alligevel stadig er asymptomatiske, bør oftere have foretaget MR-scanning, og patienterne og deres familier bør oplyses om nye symptomers potentiale. Patienter med asymptomatisk SEGA i barndommen bør fortsat scannes periodisk som voksne for at sikre, at der ikke forekommer vækst. - Kirurgisk resektion bør udføres ved akut symptomatisk SEGA. Cerebralspinalvæske-omkørsel (shunt-behandling) kan også være nødvendig. Kirurgisk resektion eller medicinsk behandling med mTOR-inhibitorer (mTOR – mammalian Target Of Rapamycin) kan anvendes til voksende, men ellers asymptomatisk, SEGA. - Beslutningstagningen om, hvilken behandlingsmulighed der er den bedste, bør omfatte diskussion om risici for komplikationer, bivirkninger, omkostninger, behandlingsvarighed og mulig indvirkning på TSC-associerede komorbiditeter. - Udfør screening for karakteristika for TSC-associerede neuropsykiatriske forstyrrelser (TAND) mindst én gang om året ved hvert klinisk besøg. Foretag en omfattende formel TAND-vurdering på vigtige udviklingstidspunkter: spædbarnsalder (0-3 år), førskolealder (3-6 år), tidlig skolealder (6-9 år), adolescens (12-16 år), tidlig voksenalder (18-25 år) og derefter efter behov. Behandlingsstrategier bør baseres på TAND-profilen for den enkelte patient og på evidensbaserede retningslinjer/praksisparametre for god praksis for individuelle forstyrrelser (f.eks. autismespektrums-, ADHD- og angstforstyrrelser). Overvej altid, om der er behov for en individuel uddannelsesplan (i USA: IEP – Individualized Education Program). Pludselig adfærdssændring bør give anledning til medicinsk/klinisk vurdering for at undersøge potentielle medicinske årsager (f.eks. SEGA, anfald og renal sygdom). - Foretag rutinemæssig EEG-undersøgelse (EEG – ElektroEncefaloGraf) af individer med kendt anfaldsaktivitet og af individer, for hvem der forekommer mistanke om anfaldsaktivitet. Hyppigheden af de rutinemæssige EEG-undersøgelser bør afhænge af det kliniske behov snarere end af et specifikt defineret interval. En forlænget video-EEG-undersøgelse i minimum 24 timer er hensigtsmæssig, hvis anfaldsforekomsten er uklar, eller hvis der forekommer uforklarlig søvn, adfærdssændring eller anden ændring af kognitive eller neurologiske funktioner. - Vigabatrin er den anbefalede førstevalgsbehandling ved infantile spasmer. Adrenokortikotropisk hormon (ACTH – AdrenoCorticoTropic Hormone) kan anvendes, hvis behandlingen med vigabatrin ikke hjælper. Anticonvulsiv behandling af andre anfaldstyper ved TSC bør generelt følge den behandling, der anvendes til andre former for epilepsi. Epilepsikirurgi bør overvejes i forbindelse med medicinsk refraktære TSC-patienter, men der bør gøres særlige overvejelser i forbindelse med yngre børn, som oplever neurologisk regression, og det er bedst at epilepsikirurgi udføres på epilepsicentre/-afdelinger, hvor der er erfaring med og ekspertise i TSC. - Foretag MR-scanning af abdomen for at undersøge for progression af angiomyolipomer og nyrelcystesygdom med intervaller på 1-3 år gennem hele patientens levetid. - Undersøg nyrefunktion (herunder bestemmelse af glomerulær filtrationshastighed (GFR)) og blodtryk mindst én gang om året. - Embolisering efterfulgt af kortikosteroider er førstevalgsbehandling for angiomyolipomer med akut blødning. Nefrektomi bør undgås. Hvis der er tale om asymptomatiske voksende angiomyolipomer, som måler mere end 3 cm i diameter, er behandling med en mTOR-inhibitor den anbefalede førstevalgsbehandling. Selektiv embolisering eller nyresparende resektion er acceptable andetvalgsbehandlinger ved asymptomatiske angiomyolipomer.
Nyre	
Lunge	- Udfør klinisk screening for LAM-symptomer (LAM – lymfangiomatose), herunder funktionsdyspno og kortåndethed, ved hvert klinisk besøg. Rådgivning vedrørende risici forbundet med rygning og østrogenbrug bør vurderes ved hvert klinisk besøg for individer med risiko for LAM. - Foretag HRCT-scanning (HRCT – High-Resolution Computed Tomography) hvert 5.-10. år af asymptomatiske individer med risiko for LAM, hvis der ikke er tegn på lungecyster på deres baseline-HRCT. Individer med lungecyster, som er detekteret ved hjælp af HRCT-scanning, bør have foretaget lungefunktionstests (lungefunktionsundersøgelse og 6-minutters gang-test) hvert år, og intervallet for HRCT-scanninger bør reduceres til hvert 2.-3. år. - mTOR-inhibitorer kan muligvis anvendes til behandling af LAM-patienter med moderat til svær lungesygdom eller ved hastig progression. TSC-patienter med LAM er mulige modtagere af lungetransplantation, men TSC-komorbiditeter kan have indvirkning på transplantationsegnetheden.
Hud	- Foretag en detaljeret klinisk dermatologisk inspektion/undersøgelse hvert år. - TSC-associerede hudlæsioner, som er hurtigt forandrende, vansirende eller symptomatiske, bør behandles ved hjælp af en metode, som er hensigtsmæssig for læsionen og den kliniske kontekst. Der kan f.eks. anvendes kirurgisk ekscision, laser eller muligvis topisk mTOR-inhibitor.
Tænder	- Foretag en detaljeret klinisk dental inspektion/undersøgelse mindst hver 6. måned, og tag panoramiske røntgenbilleder ved 7 års alderen, hvis dette ikke er gjort tidligere. - Symptomatiske eller deformerende dentale læsioner, orale fibromer og læsioner i kæbeben bør behandles ved hjælp af kirurgisk ekscision eller curettage, hvis disse forekommer.
Hjerte	- Udfør ekkokardiografi ved intervaller på 1-3 år hos asymptomatiske børn, indtil regression af hjerterhabdomyomer er dokumenteret. Hyppigere eller mere avancerede diagnostiske vurderinger kan være påkrævet i forbindelse med symptomatiske patienter. - Udfør elektrokardiografi (EKG) hvert 3.-5. år hos asymptomatiske patienter i alle aldre for at undersøge, om der forekommer ledningsdefekter. Hyppigere eller mere avancerede diagnostiske vurderinger, f.eks. Holter-monitorering og anfalds-monitorering, kan være påkrævet i forbindelse med symptomatiske patienter. - Foretag årligt oftalmologisk vurdering af patienter med oftalmologiske læsioner eller synssymptomer, som tidligere er blevet identificeret ved baseline-vurdering.
Øje	Hyppigere vurderinger, herunder af de individer, som behandles med vigabatrin, har begrænset effekt og anbefales ikke, medmindre der opstår nye kliniske grunde hertil.

varighed af behandlingen og mulig indvirkning på TSC-komorbiditeter. Patienter med unilateral solitær SEGA, som kan behandles ved makrototal resektion, og uden individuelle risikofaktorer eller andre komorbiditeter kan muligvis, fortrinsvist bedst have gavn af kirurgi, mens mTOR-inhibitor-behandling muligvis er den bedste behandling til patienter med multisystemsygdom eller multiple eller infiltrerende SEGA-læsioner, som ikke kan behandles ved hjælp af makrototal resektion. (Kategori 1)

Et optimalt resultat er associeret med tidlig detektion og behandling³³, hvorfor kontrol ved hjælp af MR-scanning bør udføres ved intervaller på 1-3 år hos alle individer med TSC, indtil de bliver 25 år. Hyppigheden af scanninger inden for det anbefalede interval på 1-3 år bør afhænge af det kliniske behov, så der hyppigere udføres scanninger af de asymptomatiske SEGA-patienter, som er yngre, de SEGA-patienter, hvis SEGA er større eller voksende, eller de SEGA-patienter, som er udviklingshæmmede eller kognitivt funktionshæmmede, og derfor ikke pålideligt kan rapportere svage symptomer. (Kategori 2A)

Individer uden SEGA ved 25 års alderen har ikke behov for fortsat scanningskontrol, men individer med asymptomatisk SEGA i barndommen bør fortsat kontrolleres ved hjælp af MR-scanning resten af livet på grund af risikoen for vækst. Der er utilstrækkelig evidens

til at bestemme den anbefalede hyppighed af MR-kontrolscanninger for sidstnævnte gruppe, men vigtige kliniske faktorer, som ville understøtte kortere kontrolintervaller, omfatter SEGA, som er nær foramen Monroi, som er store eller nyligt opdagede. Når der klart er etableret stabilitet, kan det dog formentligt være muligt at øge intervallet for kontroller med tiden. (Kategori 3)

Stærk evidens demonstrerer, at vigabatrin har den højeste effektivitet ved behandling af infantile spasmer hos patienter

med TSC^{34–37}. Vigabatrin bør derfor være førstevalgsbehandling. Den receptudskrivende kliniker bør dog være opmærksom på mulige bivirkninger, især mulig retinatoksicitet, og hvordan der kontrolleres for disse. Adrenokortikotrop hormon (ACTH – AdrenoCorticoTropic Hormone) kan anvendes som andetvalgsbehandling, hvis behandling med vigabatrin mislykkes. (Kategori 1)

Rutinemæssige EEG-undersøgelser anbefales hos individer med kendt anfaldsaktivitet eller hos individer, for hvem der er mistanke om anfaldsaktivitet, men hyppigheden af undersøgelserne bør afhænge af det kliniske behov i stedet for et specifikt defineret interval. Hvis ændringer i søvnmønster, adfærd eller kognitive eller neurologiske funktioner ikke kan forklares ved hjælp af en rutinemæssig EEG-undersøgelse, bør det overvejes at foretage en 24-timers video-EEG-undersøgelse for at undersøge, om der forekommer ikke-genkendt eller subklinisk anfaldsaktivitet. (Kategori 2A)

Tidlig epilepsibehandling kan være gavnlig hos spædbørn og børn under 24 måneder, hvis der forekommer iktale forandringer, med eller uden kliniske manifestationer.³⁸ I relation til andet end infantile spasmer i TSC er der kun lidt evidens at basere specifik antiepileptisk behandling på. Generelt bør denne følge behandlingen af andre epilepsier, men det bør bemærkes, at prævalensen af medicinsk refraktær epilepsi er høj ved TSC, selv med adækvate behandlingsforsøg med eksisterende antiepileptika.^{30, 39} Det kan overvejes at bruge epilepsikirurgi og VNS (Vagus Nerve Stimulation) til medicinsk refraktære TSC-patienter, men vurderingen bør finde sted på epilepsicentre/-afdelinger med erfaring og ekspertise inden for TSC, og der bør gøres særlige overvejelser i forbindelse med yngre børn, som oplever neurologisk regression (tilbagegang). (Kategori 2A)

Eftersom de fysiske karakteristika ved TSC, f.eks. SEGA, epilepsi eller nyresvigt, kan optræde med TAND-lignende adfærd, bør pludselige og hurtige TAND-ændringer straks medføre en generel fysisk undersøgelse af de pågældende individer. (Kategori 1)

Efter detaljeret initial vurdering ved diagnosticeringen er det ubetinget nødvendigt fortsat at kontrollere, om der forekommer TAND-karakteristika, og hvilken indvirkning disse har på dagligdagen, ved hjælp af grundlæggende fremgangsmåder for spørgsmål og screening ved hvert opfølgende klinisk besøg, mindst én gang om året. Eventuelle problemområder, som identificeres i forbindelse med den rutinemæssige TAND-vurdering, bør følges op med mere detaljerede vurderinger, som foretages af de relevante specialister inden for udvikling, neuropsykologi, mental sundhed, adfærd og pædagogik, og koordineres af TSC-ekspertteamet. (Kategori 1)

Ud over screening ved hvert klinisk besøg skal der foretages omfattende og formelle TAND-vurderinger af et ekspertteam på vigtige planlagte tidspunkter: i løbet af de første 3 leveår (0-3-års vurdering), førskolealder (3-6-års vurdering), tidlig skolealder (6-9-års vurdering), i løbet af adolescensen (12-16-års vurdering) og i den tidlige voksenalder (18-25-års vurdering). I den senere voksenalder bør vurdering finde sted, når der opstår kliniske udfordringer, eller på grundlag af TAND-screening. Hyppigere specialvurderinger eller behandlinger/interventioner kan være nødvendige, hvis den årlige screening afslører områder, der giver anledning til bekymring. (Kategori 2A)

Flere studier i brugen af mTOR-inhibitorer som behandling for TAND-aspekter er undervejs. Indtil nu er der ikke tilstrækkelig evidens til at understøtte brugen af mTOR-inhibitorer som behandling for nogen TAND-aspekter. Indtil nu er der ikke andre TSC-specifikke neuropsykiatriske interventioner. Der er dog et højt niveau

af evidens for behandlingsstrategier for individuelle forstyrrelser, som er associeret med TAND, f.eks. autismespektrums-, ADHD- og angstforstyrrelser. Kliniske teams bør derfor bruge evidensbaserede principper som grundlag for behandlingsmæssige beslutninger for at opnå den bedste behandling af TAND hos individer med TSC, og hvor behandlingen er individuelt tilpasset den enkelte patient. (Kategori 3)

Nyre

I forbindelse med asymptomatiske, voksende angiomyolipomer, som måler mere end 3 cm i diameter, anbefales mTOR-inhibitorbehandling på nuværende tidspunkt som værende den mest effektive førstevalgsbehandling på kort sigt.^{8, 13, 14, 40} Den påviste tolerabilitet indtil nu er langt at foretrække frem for de renale skader, som forårsages af angiomyolipomprogression, samt kirurgi og emboliserings-/ablationsbehandlinger, selv om der stadig er brug for studier, der kan bekræfte fordele og sikkerhed på lang sigt. (Kategori 1)

En klinisk vurdering af nyrefunktion og hypertension er påkrævet hvert år. Kontrol af blodtrykket er også af kritisk betydning, og det er af afgørende betydning at foretage nøjagtig måling af patienternes blodtryk, hvor der skal anvendes aldersspecifikke kriterier for børn.⁴¹ Patienter med hypertension bør behandles med en inhibitor af RAAS-hormonsystemet (RAAS – Renin-Aldosterone-Angiotensin System) som førstevalgsbehandling, og en angiotensin-konverterende enzyminhibitor skal undgås hos patienter, som behandles med en mTOR-inhibitor. (Kategori 1)

Der bør også foretages scanning for at diagnosticere polycystisk nyresygdom, renalcellekarcinomer eller andre tumorer^{42, 43} og angiomyolipomændringer. MR-scanning – som det ofte er muligt at udføre samtidigt med kontrolscanning af hjernen – er den foretrukne scanningsmetode, men hvis der ikke kan udføres MR-scanning, kan CT-scanning eller ultralydscanning stadigvæk give brugbar information.⁴⁴ Selektiv embolisering efterfulgt af kortikosteroider⁴⁵, nyresparende resection eller ablationsbehandling for eksofytiske læsioner er acceptable andetvalgsbehandlinger i forbindelse med asymptomatiske angiomyolipomer. Ved akut blødning er det mere hensigtsmæssigt at foretage embolisering efterfulgt af kortikosteroider.⁴⁶ Nefrektomi bør undgås på grund af den høje incidens af komplikationer og den øgede risiko for fremtidig nyreinsufficiens, slutstadium-nyresvigt og den dårlige prognose, som skyldes en kronisk nyresygdom.^{12, 47} Fedtfattige angiomyolipomer er ikke ualmindelige hos patienter med TSC, men hvis der er tvivl, og læsionerne vokser mere end 0,5 cm pr. år⁴⁸, kan det overvejes at foretage nålebiopsi med sheath-teknik eller åben biopsi. (Kategori 2A)

Lunge

Hos individer med risiko for LAM – typisk kvinder i alderen fra 18 år og opefter – bør anamnese ved hver klinisk undersøgelse omfatte spørgsmål vedrørende symptomer på funktionsdyspnø og kortåndethed. Hos patienter uden kliniske symptomer og uden tegn på lungecyster på deres baseline-HRCT bør der udføres gentagen HRCT-scanning hvert 5.-10. år ved hjælp af lavstrålingsscanningsprotokoller, når det er muligt. Hvis der detekteres cyster, skal hastigheden af TSC-LAM-progressionen bestemmes ved HRCT-testning hvert 2.-3. år i kombination med en årlig lungefunktionstest og en 6-minutters gang-test. Hvis der forekommer mange cyster

eller andre tegn på fremskreden TSC-LAM, er det muligt, at det er nødvendigt at foretage lungefunktionstestning og HRCT så ofte som hver 3.-6. måned, så resultatet af disse tests kan medtages i beslutningstagningen vedrørende valg af behandling. (Kategori 1)

Hos udvalgte LAM-patienter med moderat til svær lungesygdom eller hurtig progression kan behandling med en mTOR-inhibitor muligvis anvendes til at stabilisere eller forbedre lungefunktionen, livskvaliteten og den funktionelle ydeevne.^{8, 13-15} (Kategori 1)

TSC-LAM-patienter er mulige modtagere af lungetransplantation, men det er vigtigt at bemærke, at de lægemidler, som skal forhindre afstødning, kan sænke anfaldstærsklen, og at anfaldsmedicin kan have indvirkning på de lægemidler, som skal forhindre afstødning. TSC-komorbiditeter kan også have indvirkning på transplantationsegnetheden. (Kategori 2A)

Hud og tænder

Der bør foretages en hudundersøgelse hvert år, hvor der fokuseres på hastigt ændrende eller symptomatiske (problematiske eller funktionsindvirkende) læsioner, og hvor der anvendes patologisk vurdering, når dette er påkrævet til diagnosticering. Tidlig intervention er indiceret for blødende, symptomatiske eller potentielt vansirende TSC-hudlæsioner. Der er ikke tilstrækkelig evidens til at danne grundlag for valg af behandling, men sygehistorier og patientmateriale dokumenterer vellykket brug af kirurgisk ekscision, lasere og topiske mTOR-inhibitorer.⁴⁹⁻⁵³ (Kategori 3)

Ved TSC-associerede dentale læsioner og orale fibromer bør der foretages periodiske dentalvurderinger hver 3.-6. måned, hvilket er i overensstemmelse med kontrolanbefalingerne for alle individer i befolkningen som helhed. Periodisk forebyggelse samt oplysning om oral hygiejne er vigtige elementer i patientbehandlingen. Hvis der forekommer læsioner i kæbeben (asymmetri, asymptomatisk hævelse eller unormalt tandfrembrud), bør disse undersøges ved hjælp af panoramiske røntgenbilleder og behandles med kirurgisk ekscision eller curettage, hvis de er symptomatiske eller deformerende.⁵⁴ Emaljedefekter (dental pits) kan behandles med dækkende behandlinger, hvis patienten har høj risiko for kaviteter, selv om de sjældent forårsager symptomer eller en øget karies forekomst.^{55, 56} Orale fibromer bør exciseres kirurgisk, hvis de er symptomatiske, eller hvis de hindrer oral hygiejne. Orale fibromer kan opstå igen efter ekscision, og derfor anbefales periodisk dentalvurdering.⁵⁷ (Kategori 3)

Hjerte

Indtil der er dokumenteret regression af hjerterhabdomyomer, bør der udføres opfølgende ekkokardiografi med intervaller på 1-3 år hos asymptomatiske patienter. Desuden anbefales det at udføre et 12-punkts EKG mindst hvert 3.-5. år for at kontrollere, om der forekommer ledningsdefekter. Hos patienter med kliniske symptomer, ekstra risikofaktorer eller signifikante abnormiteter ved en rutinemæssig ekkokardiografi eller EKG kan det være nødvendigt at foretage hyppigere kontrol, som kan omfatte Holter-monitorering (24 timers EKG overvågning) og anfalds-monitorering. (Kategori 1)

Øje

Hos individer uden identificerede oftalmologiske læsioner eller synssymptomer ved baseline er re-vurdering kun

nødvendig, hvis der opstår nye kliniske bekymringer. Ellers anbefales det at foretage en årlig vurdering. Ved patienter på vigabatrin anbefaler den amerikanske fødevarer- og lægemiddelstyrelse FDA (U.S. Food and Drug Administration) oftalmologisk vurdering hver 3. måned, selv om der stilles spørgsmål ved nytten af så hyppige vurderinger, især i forhold til unge individer og individer med udviklingshæmning, som begrænser omfanget af den oftalmologiske vurdering, der kan udføres.^{30, 58} Det betragtes derfor som mere hensigtsmæssigt at foretage årlige oftalmologiske vurderinger, selv i disse populationer. (Kategori 2B)

Andet

Der er begrænset evidens på lavt niveau til at have anbefalinger for gastrointestinale og endokrine læsioner samt andre hamartomlæsioner associeret med TSC. Hvis disse læsioner forekommer, anbefales det at udføre opfølgende billeddiagnostiske undersøgelser for at kontrollere stabiliteten af læsionerne. Der anbefales kun biopsi af mistænkelige læsioner, når læsionerne er usædvanligt store, voksende, funktionelle, symptomatiske eller multiple, eller hvis de har andre mistænkelige karakteristika. (Kategori 3)

Koordinering af behandling og andre kliniske overvejelser i forbindelse med patienter med TSC

TSC er en heterogen genetisk sygdom med forskellige udtryk, og dens kliniske manifestationer er derfor varierende. Den primære patologi i de individuelle tilfælde afhænger også af den alder, som det påvirkede individ har. Sygdommens indvirkning på multiple organsystemer på forskellige livsstadier medfører store vanskeligheder ved at påpege og identificere den ekspertise, som er påkrævet for at kunne give individer med TSC en omfattende og tilstrækkelig lægelig behandling. Formålet med konsensuskonferencen i 2012 var at udarbejde anbefalinger, som kunne medvirke til at standardisere tilgangen til behandling af TSC uanset patientens alder eller sygdommens sværhedsgrad. Der er på nuværende tidspunkt etableret specialiserede TSC-klinikker i USA og mange andre lande. Ideelt set skulle alle TSC-patienter kunne få adgang til disse klinikker for at sikre, at de får den rette pleje og behandling, men det er muligt, at dette i sidste ende ikke er opnåeligt. Hvis individer med TSC ikke har adgang til de specialiserede TSC-klinikker, vil anbefalingerne fra TSC-konsensuskonferencen være af særlig betydning. En anden kilde til uvurderlig information er fremtrædende støtteforeninger, f.eks. Tuberous Sclerosis Alliance i USA og mange lignende foreninger i andre lande over hele verden, som også er medlemmer af Tuberous Sclerosis International.

Ressourcerne må anvendes effektivt, især når der er finansielle eller teknologiske begrænsninger. Transitionsklinikker eller klinikker/afdelinger, som behandler både børn og voksne med TSC, er vigtige, især for de mere svært påvirkede individer og de individer, som har multiorganpåvirkning. I så fald kan man undgå dobbeltundersøgelser og serviceydelser og sikre, at hensigtsmæssig kontrol og symptombehandling er på plads, så det er muligt at forhindre dyrere medicinske komplikationer. TSC-klinikker kan være hospitals- eller institutionsbaserede og gøre brug af et netværk af klinikere, som er eksperter inden for de forskellige områder i forbindelse med TSC. Disse klinikker skal både kunne tage sig af de psykosociale udfordringer, som individet og dets familie eller plejere står over for, og de

medicinske behov.

Disse diagnostiske og kontrolmæssige anbefalinger blev udviklet ud fra en til stadighed større forståelse af TSC og understøttes af udgivet videnskabelig forskning. En fortsat forbedring af den kliniske viden vil sandsynligvis komme fra planlagte og igangværende kliniske undersøgelser, som undersøger en mængde mulige behandlinger for TSC, og også fra longitudinelle databaser (f.eks. den amerikanske TSC Natural History Database og det europæiske TSC-register TOSCA), som har til formål at opsamle information om de mange manifestationer og behandlinger af TSC gennem hele den menneskelige livscyklus. I takt med at den kliniske viden om sygdommen øges, vil det være nødvendigt periodisk at opdatere de aktuelle anbefalinger.

Den internationale kliniske TSC-konsensuskonference 2012 "The 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference" blev sponsoreret og arrangeret af Tuberous Sclerosis Alliance. Konferencen blev støttet af generøse sponsorer, som donerede midler til Tuberous Sclerosis Alliance uden at spille en rolle i planlægningen eller deltage i konferencen og de resulterende anbefalinger: the Rothberg Institute for Childhood Diseases, Novartis Pharmaceuticals, Sandra and Brian O'Brien og Questcor Pharmaceuticals.

Henvisninger

- Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol.* 2000;15:652-659.
- O'Callaghan F, Shiell A, Osborne J, Martyn C. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet.* 1998;352: 318-319.
- Roach E, DiMario F, Kandt R, Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol.* 1999;14: 401-407.
- Roach E, Gomez M, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol.* 1998;13:624-628.
- European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell.* 1993;75:1305-1315.
- van Sleightenhorst M, deHoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science.* 1997;277:805-808.
- Huang J, Dibble C, Matsuzaki M, Manning B. The TSC1-TSC2 complex is required for proper activation of mTOR complex 2. *Mol Cell Biol.* 2008;28:4104-4115.
- 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
- 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.* 2012;381:125-132.
- Franz DN, Leonard J, Tudor C, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol.* 2006;59: 490-498.
- Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for sub-ependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;363:1801-1811
- Bissler J, Kingswood J. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int.* 2004; 66:924-934.
- Davies DM, De Vries PJ, Johnson SR, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangio-leiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res.* 2011;17: 4071-4081.
- Bissler J, McCormack F, Young L, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008;358:140-151.
- McCormack F, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2011;364:1595-1606.
- Northrup H, Krueger D. The International Tuberous Sclerosis Com-plex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tu-berous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49:243-254.
- National Comprehensive Cancer Network N. NCCN Guidelines— and Derivative Information Products: User Guide. 2012; <http://www.nccn.org/clinical.asp>.
- Inoue Y, Nemoto Y, Murata R, et al. CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis. *Brain Dev.* 1998;20:209-221.
- Kalantari B, Salamon N. Neuroimaging of tuberous sclerosis: spec-trum of pathologic findings and frontiers in imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:W304-W309.
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet.* 2008;372:657-668.
- Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004;19:680-686.
- de Vries P. Neurodevelopmental, psychiatric and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. In: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, eds. *Tuberous Sclerosis Complex.* Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010:229-268.

"The absence of evidence does not constitute evidence of absence" (Mangel på evidens gør ikke evidens for mangel)
William Safire

- Halpenny D, Snow A, McNeill G, Torreggiani W. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. *Clin Radiol.* 2010;65:99-108.
- Levey A, Bosch J, Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-470.
- Levey A, Stevens L, Schmid C, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-612.
- Schwartz G, Munoz A, Schneider M, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:629-637.
- Nehus E, Laskin B, Kathman T, Bissler J. Performance of cystatin based equations in a pediatric cohort at high risk of kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:453-461.
- Young LR, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2008;358: 199-200.
- Young LR, VanDyke R, Gulleman PM, et al. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangio-leiomyomatosis from other diseases. *Chest.* 2010;138:674-681.
- Krueger D, Franz D. Current management of tuberous sclerosis complex. *Paediatr Drugs.* 2008;10:299-313.
- Moavero R, Pinci M, Bombardieri R, Curatolo P. The management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis: a clinician's perspective. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:1203-1210.
- Berhouma M. Management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex: the neurosurgeon's perspective. *World J Pediatr.* 2010;6:103-110.
- De Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C, et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? *Neurosurgery.* 2007;60:83-89.
- Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14:146-149.
- Camposano S, Major P, Halpern E, Thiele E. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia.* 2008;49:1186-1191.
- Jówiak S, Kotulska K, Domanska-Pakie1a 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;15:424-431.
- Parisi P, Bombardieri R, Curatolo P. Current role of vigabatrin in infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol.* 2007;11:331-336.
- Curatolo P, Józwik S, Nabbout R. TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16:582-586.
- Chu-Shore C, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele E. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2010;51:1236-1241.
- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381:817-824.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-576.
- Jimenez RE, Eble JN, Reuter VE, et al. Concurrent angiomyolipoma and renal cell neoplasia: a study of 36 cases. *Mod Pathol.* 2001;14:157-163.
- Henske E. The genetic basis of kidney cancer: why is tuberous sclerosis complex often overlooked? *Curr Mol Med.* 2004;4:825-831.
- Lemaitre L, Claudon M, Dubrulle F, Mazeman E. Imaging of angiomyolipomas. *Semin Ultrasound CT MR.* 1997;18:100-114.

Appendiks. Medlemmer af den internationale TSC-konsensusgruppe 2012

Konferenceformænd (co-chairs):	Hope Northrup MD (Houston, Texas) Darcy A. Krueger MD PhD (Cincinnati, Ohio)
TS Alliance-repræsentanter:	Steven Roberds PhD (Silver Spring, Maryland) Katie Smith (Silver Spring, Maryland)
Formand for genetik: Genetikudvalg:	Julian Sampson DM FRCP FMedSci (Cardiff, Wales, UK) Bruce Korf MD PhD (Birmingham, Alabama) David J. Kwiatkowski MD PhD (Boston, Massachusetts) David Mowat MD (Sydney, New South Wales, Australia) Mark Nellist PhD (Rotterdam, The Netherlands) Hope Northrup MD (Houston, Texas) Sue Povey MD (London, England, UK) Petrus de Vries MBChB, MRCPsych, PhD (Cape Town, South Africa)
Formand for TAND: TAND-udvalg:	Anna Byars PhD (Cincinnati, Ohio) David Dunn MD (Indianapolis, Indiana) Kevin Ess MD PhD (Nashville, Tennessee) Dena Hook (Silver Spring, Maryland) Anna Jansen MD PhD (Brussels, Belgium) Bryan King MD (Seattle, Washington) Mustafa Sahin MD PhD (Boston, Massachusetts) Vicky Whittemore PhD (Bethesda, Maryland) Elizabeth Thiele MD PhD (Boston, Massachusetts) E. Martina Bebin MD MPA (Birmingham, Alabama) Harry T. Chugani MD (Detroit, Michigan) Peter Crino MD PhD (Philadelphia, Pennsylvania) Paolo Curatolo MD (Rome, Italy) Greg Holmes MD (Lebanon, New Hampshire) Rima Nabbout MD PhD (Paris, France) Finbar O'Callaghan MA, MB, MSc, PhD (Bristol, England, UK) James Wheless MD (Memphis, Tennessee) Joyce Wu, MD (Los Angeles, California) Thomas N. Darling MD PhD (Bethesda, Maryland) Edward W. Cowen MD MHSc (Bethesda, Maryland) Elizabeth Gosnell DMD (Columbus, Ohio) Adelaide Hebert MD (Houston, Texas) Greg Mlynarczyk DDS (Santa Rosa, California) Keyomaurs Soltani MD (Chicago, Illinois) Joyce Teng MD PhD (Palo Alto, California) Mari Wataya-Kaneda MD PhD (Osaka, Japan) Patricia M. Witman MD (Columbus, Ohio) Chris Kingswood MSc FRCP (Brighton, England, UK) John Bissler, MD (Cincinnati, Ohio, USA) Klemens Budde, MD (Berlin, Germany) John Hulbert MD (Edina, Minnesota) Lisa Guay-Woodford MD (Washington DC) Julian Sampson DM FRCP FMedSci (Cardiff, Wales, UK) Matthias Sauter MD (Munich, Germany) Bernard Zonneberg, MD PhD (Utrecht, The Netherlands) Sergiusz Jóźwiak MD PhD (Warsaw, Poland) Ute Bartels MD MSc (Toronto, Ontario, Canada) Moncef Berhouma MD (Lyon, France) David Neal Franz MD (Cincinnati, Ohio) Mary Kay Koenig MD (Houston, Texas) Darcy A. Krueger MD PhD (Cincinnati, Ohio) E. Steve Roach MD (Columbus, Ohio) Jonathan Roth MD (Tel Aviv, Israel) Henry Wang MD PhD (Rochester, New York) Howard Weiner MD (New York, New York) Francis X. McCormack MD (Cincinnati, Ohio)
Formand for dermatologi og odontologi: Dermatologi- og odontologiudvalg:	
Formand (co-chair) for nefrologi: Formand (co-chair) for nefrologi: Nefrologiudvalg:	
Formand for hjernestruktur, -tubera og -tumorer: Udvalg for hjernestruktur, -tubera og -tumorer:	
Formand for pulmonologi:	

(fortløbende, næste side)

Pulmonologiudvalg:	Khalid Almoosa MD (Houston, Texas) Alan Brody MD (Cincinnati, Ohio) Charles Burger MD (Jacksonville, Florida) Vincent Cottin MD (Lyon, France) Geraldine Finlay MD (Boston, Massachusetts) Jennifer Glass MS (Cincinnati, Ohio) Elizabeth Petri Henske MD (Boston, Massachusetts) Simon Johnson MD (Nottingham, England, UK) Robert Kotloff MD (Philadelphia, Pennsylvania) David Lynch MD (Denver, Colorado) Joel Moss MD PhD (Bethesda, Maryland) Karen Smith MLS (Bethesda, Maryland) Jay Rhu MD (Rochester, Minnesota) Angelo Taveira Da Silva MD PhD (Bethesda, Maryland)
Formand for kardiologi: Kardiologiudvalg:	Lisa R. Young MD (Nashville, Tennessee) Timothy Knillans MD (Cincinnati, Ohio) Robert Hinton MD (Cincinnati, Ohio) Ashwin Prakash MD (Boston, Massachusetts) Robb Romp MD (Birmingham, Alabama)
Formand for oftalmologi:	Arun D. Singh MD (Cleveland, Ohio)
Formand for gastroenterologi:	Ashish DebRoy MD (Houston, Texas)
Formand for endocrinologi:	Pei-Lung Chen MD PhD (Taipei, Taiwan)
Formand for behandlingskoordinering:	Steven Sparagana MD (Dallas, Texas)
Udvalg for behandlingskoordinering:	Michael D. Frost MD (St. Paul, Minnesota)

Dette er direkte oversat fra original artiklen med tilladelse fra Elsevier (License Number: 4004780711508, License date: Dec 09, 2016
Licensed Content Publisher: Elsevier, Licensed Content Publication: *Pediatric Neurology*).

Reference

Darcy A. Krueger MD PhD*, Hope Northrup MD, on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group "Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference" *Pediatric Neurology* 49 (2013) 255–265.

Oversættelsen er fagligt kommenteret af professor John R Østergaard, Center for Sjældne Sygdomme, Skejby, Aarhus Universitetshospital. Aarhus 2017.