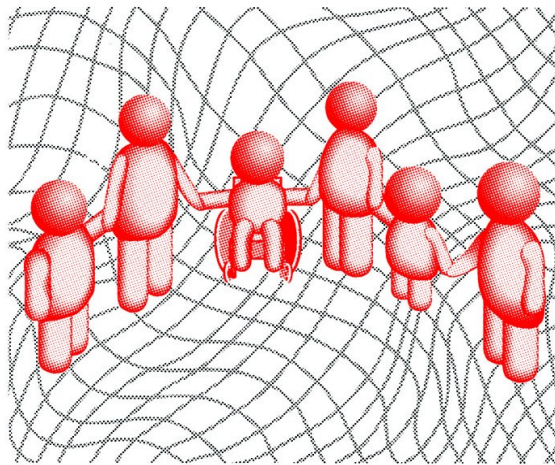


Kindernetzwerk e.V.

für Kinder, Jugendliche und (junge) Erwachsene mit
chronischen Krankheiten und Behinderungen

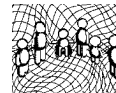
KINDERNETZWERK



WIR HELFEN WEITER

Krankheitsübersicht

Tuberöse Sklerose



AN ALLE BEZIEHER UND NUTZER DIESER KRANKHEITSÜBERSICHT

Mit den in dieser Krankheitsübersicht enthaltenen Informationen bietet das **Kindernetzwerk e.V.** lediglich einen ersten Überblick über die Erkrankung, die Behinderung oder das entsprechende Schlagwort.

Alle Informationen werden nach bestem Wissen – mit tatkräftiger Unterstützung unseres pädiatrischen Beraterkreises und wissenschaftlichen Fachbeirats – aus diversen Quellen (Fachbücher, Fachartikel, Kindernetzwerk-Archiv sowie aus dem Internet) zusammengestellt.

Bei der Krankheitsübersicht wird darauf geachtet, dass die Informationen verständlich und gut leserlich geschrieben sind. Wir möchten Eltern, Betroffenen und Nichtmediziner dadurch ermöglichen, insbesondere auch seltene Erkrankungen besser zu verstehen.

Wir streben einen möglichst hohen Grad an Aktualität an, können aber wegen des rapiden medizinischen Fortschrittes nicht in jedem Fall garantieren, stets den allerneusten Stand des Wissens komplett abzubilden. Gerade deshalb empfehlen wir, sich immer an einer der zuständigen Selbsthilfegruppen zu wenden (siehe beiliegende Adressen) um dort weiteres aktuelles Material anzufordern und individuelle Beratung einzuholen!

Die Krankheitsübersicht ist nur für Ihren persönlichen Gebrauch bestimmt. Eine Weitergabe an Dritte ist aus urheberrechtlichen Gründen nicht gestattet. Die Unterlagen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Inhalte der beigefügten Materialien stellen keine Bewertung von Seiten des Kindernetzwerks dar, sondern dienen der übersichtlichen Zusammenfassung vorhandener Informationsmaterialien in kompakter Form.

Bei einem Teil der Krankheitsbildern liegen beim Kindernetzwerk noch umfassendere Informationen (Infopakete) vor. Näheres erfahren sie über die Geschäftsstelle.

Aufgrund der Seltenheit vieler Erkrankungen ist es nicht möglich, bei allen Krankheitsübersichten ein Fallbeispiel darzustellen. Falls Sie uns dabei unterstützen möchten, nehmen sie bitte Kontakt mit dem Kindernetzwerk e.V. auf.

Servicetelefon: 0 60 21/1 20 30 oder 01 80/5 21 37 39

Telefonzeiten : Mo 9-14.00 Uhr

Di/Do 9-13.00 Uhr

Mi 9-16.00 Uhr

Internet : www.kindernetzwerk.de

Tuberöse Sklerose **Bourneville-Pringle'sche Krankheit** **Tuberous Sclerosis Complex (TSC)**

Zusammengestellt für das Kindernetzwerk von
Prof. Dr. Gerhard Neuhäuser, Gießen
In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Hans-Dieter Rott, Erlangen
Wissenschaftlicher Beirat des Tuberöse Sklerose Deutschland e.V.
01/2011

Kurzbeschreibung:

Die tuberöse Sklerose ist eine Erbkrankheit, die fast alle Organsysteme betreffen kann. Kennzeichnend sind multiple Areale unzureichender Gewebedifferenzierung, meist kombiniert mit vermehrten Zellteilungen und Tumorbildung. Beteiligt sind insbesondere Gehirn, Haut, Herz und Nieren.

Die Ausprägung kann sehr unterschiedlich sein. Der Erbgang ist autosomal [dominant](#), die [Penetranz](#) 100%.

Symptome/Formen/Krankheitsverlauf:

- **Tumoren des Herzens** können schon im Mutterleib ab der zweiten Schwangerschaftshälfte auftreten und durch eine Ultraschalluntersuchung nachgewiesen werden. Diese Tumoren wachsen oft bis zur Geburt, schrumpfen meist danach und verschwinden überwiegend in den ersten Lebensjahren. Nur bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz oder bei Herzrhythmusstörungen muss behandelt werden.
- Bereits kurz nach der Geburt können als **charakteristische Hautveränderungen depigmentierte Flecken** auffallen. Diese „white spots“ oder „ash-leaf spots“ sehen blatt- oder lanzettförmig aus und sind besonders am Rumpf sowie an den rumpfnahen Giedmaßenabschnitten zu finden, sie können an Größe und Zahl allmählich zunehmen.
- **Im Gesicht** entstehen ab dem Vorschulalter kleine gelb-rötliche Tumoren (Angiofibrome), die bevorzugt „schmetterlingsförmig“ Nase und Wangen, aber auch Stirn und Kinn betreffen können.
- An der **Stirn** und der behaarten Kopfhaut entwickeln sich zusätzlich Areale prominenter verdickter Haut infolge Bindegewebswucherung („Stirnplaque“) und ähnliche Veränderungen am Rücken im Lendenbereich („Chagrinhaut“).

- Die **Zähne** weisen kleine rundliche Schmelzdefekte auf und das Zahnfleisch angiofibröse Wucherungen.
- Im **Hirn** sind schon im ersten Lebensjahr in den Außenwänden der seitlichen Hirnkammern kleine, verkalkte Tumoren vorhanden, die jedoch keine klinischen Beschwerden machen. Wenn sie nicht verkalken und langsam zu Riesenzellastrozytomen heranwachsen, können sie jedoch den Abfluss des Hirnwassers behindern und dadurch zu einem erhöhten Hirndruck mit akuten Kopfschmerzen, Erbrechen und Bewusstseinsstörungen führen.
- In der **Hirnrinde** sind meist etwas prominente, sich derb anfühlende Areale vorhanden, die als Tubera (singular tuber) bezeichnet werden und die der Krankheit ihren Namen gaben (lat. tuber = Vorwölbung, und griech. skleros = derb). Solch ein Tuber kann als Epilepsieherd wirken und Anfälle auslösen.
- Klinisch führen die Veränderungen der Hirnrinde oft zu **Krampfanfällen**, die sich im Säuglings- bzw. Kleinkindesalter als West-Syndrom (Blitz-Nick-Salaam- (BNS) Krämpfe manifestieren. Im Elektroenzephalogramm (EEG) findet man die dafür charakteristischen Wellenformen (Hypsarrhythmie). Im späteren Lebensalter treten dann auch fokale und generalisierte Anfälle mit entsprechenden EEG-Veränderungen auf.
- Zusätzlich kommt es bei den so betroffenen Kindern zu einem Rückstand der statomotorischen und geistigen Entwicklung, bei etwa 50% der Kinder zu einer **geistigen Behinderung**, die nicht selten mit Verhaltensauffälligkeiten wie Autismus, Lernbehinderung und dergleichen mehr einhergehen kann.
- Am **Augenhintergrund** sind ähnliche Tumoren vorhanden wie in den Wänden der Hirnkammern, meist ebenfalls verkalkt („Netzhautgliome“). Nur wenn sie im Zentrum schärfsten Sehens liegen, verursachen sie in dem betroffenen Auge eine gravierende Sehbehinderung.
- Die **Niere** ist erst ab der Pubertät und bei Erwachsenen betroffen. Neben Nierenzysten sind gutartige Tumoren (Angiomyolipome) das Hauptproblem, da sie durch langsames, stetiges Wachstum zu Raumforderung mit Schmerzen und Bluthochdruck führen können und zu lebensbedrohlichen Nierenblutungen Anlass geben.
- Bei erwachsenen Frauen kann können die Nierentumoren zusätzlich sekundär eine **Lungenbeteiligung** mit Insuffizienz, Pneumothorax oder eine Ansammlung von Lymphflüssigkeit im Brustkorb verursachen.
- Das **Skelettsystem** ist nicht selten betroffen, jedoch meist ohne Beschwerden. Die Knochen können zystische Aufhellungen haben, aber auch Verdichtungen und Verbiegungen. Überwiegend handelt es sich um Zufallsbefunde.
- Mischtumoren, meist mit Anteilen von Fett, Bindegewebe, Gefäßen und glatten Muskelzellen, treten auch in **Leber, Milz und anderen inneren Organen** auf.

Die aufgeführten Symptome sind sämtlich fakultativ und kommen nicht alle bei den Betroffenen vor. Daher können Ausprägung und Verlauf der Krankheit auch sehr unterschiedlich sein.

Diagnostik:

- Die klinische Untersuchung erfasst zunächst Veränderungen der Zähne und des Zahnfleisches, vor allem der Haut. Die weißen Flecken sind bei hellhäutigen Personen besser im ultravioletten Licht (Wood'sche Lampe) sichtbar.
- Die periventrikulären verkalkten Tumoren werden mittels Computertomographie (CT) nachgewiesen, die Tubera der Hirnrinde mit der Magnetresonanztomographie (MRT, Kernspintomographie) gut erfasst.
- Bei Krampfanfällen ist ein EEG erforderlich.
- Zum Nachweis von Netzhautveränderungen ist eine augenärztliche Untersuchung mit Spiegelung des Augenhintergrundes bei weit gestellten Pupillen erforderlich.
- Tumoren des Herzens werden durch die Echokardiographie erfasst, Herzrhythmusstörungen durch das EKG.
- Bei Nierenveränderungen wird zuerst mit Ultraschall untersucht, bei Auffälligkeiten können ein MRT und eine umfassendere nephrologisch- urologische Untersuchung erforderlich sein.
- Mit einer psychologischen Untersuchung und geeigneten Tests sind die kognitiven Fähigkeiten differenziert zu beurteilen.
- Durch eine molekulargenetische Untersuchung wird die krankheitsverursachende Mutation in einem der TSC-Gene nachgewiesen.

Ursachen:

Die tuberöse Sklerose entsteht durch [Mutationen](#) in einem der beiden TSC-[Gene](#), nämlich

- TSC1 auf [Chromosom](#) 9q34 oder
- TSC2 auf Chromosom 16p13.3.

Die verantwortlichen Mutationen wurden bei etwa 30% der Patienten von einem Elternteil geerbt, bei der Mehrzahl handelt es sich um Neumutationen (sporadisches Auftreten).

Beide Gene sind Suppressorgene, die bei normaler Funktion mit anderen Genen das Zellwachstum kontrollieren. Vom Gen TSC1 wird das [Genprodukt](#) Hamartin, von TSC2 Tuberin codiert. Hamartin und Tuberin bilden normalerweise in der Zelle einen Komplex, welcher die Teilung und Differenzierung der Zellen in allen Organen regelt.

Häufigkeiten:

Die Häufigkeit unter Kindern liegt bei etwa 1:8000, wobei offensichtlich alle Rassen gleich betroffen sind.

Verwandte Krankheiten / Differentialdiagnose / Begleitfehlbildungen:

Zu beachten ist, dass die tuberöse Sklerose sehr unterschiedliche Ausprägung haben kann und mitunter nur einzelne Symptome in verschiedenen Organen auftreten. Daher muss bei Eltern eines betroffenen Kindes gezielt nach Einzelsymptomen gesucht werden.

Die tuberöse Sklerose kann weit überwiegend aufgrund der Kombination verschiedener charakteristischer Organbeteiligungen eindeutig diagnostiziert und von ähnlichen Krankheitsbildern abgegrenzt werden. Im Zweifelsfall kann eine [molekulargenetische Untersuchung](#) hilfreich sein.

Standardtherapie:

Eine kausale Therapie der tuberösen Sklerose, d. h. Heilung ist nicht möglich. Jegliche Behandlung kann nur auf einzelne Symptome abzielen, eine allgemeine Standardtherapie existiert daher nicht.

- Gegen epileptische Anfälle stehen verschiedener Behandlungsansätze zur Verfügung mit einer Reihe geeigneter Medikamente (Mittel der ersten Wahl ist Vigabatrin trotz des Risikos einer Gesichtsfeldeinschränkung), ketogener Diät und Implantation eines Vagusnerv-Stimulators. Bei einigen Patienten mit fokalen Anfällen kann die Epilepsiechirurgie Besserung bis zur Krampffreiheit bringen; sie sollte frühzeitig in Betracht gezogen werden.
 - Bei größeren Tumoren des Gehirns, welche die Liquorpassage behindern, ist operatives Eingreifen erforderlich.
 - Die kosmetisch störenden Veränderungen der Gesichtshaut werden dermatologisch behandelt, wobei insbesondere eine Laserbehandlung gute Erfolge bringt.
 - Herztumoren bedürfen überwiegend keiner Behandlung, da sie nach der Geburt schrumpfen und oft bis zum 4. Lebensjahr verschwinden. Bei ernsthafter Einschränkung der Herzfunktion kann jedoch eine operative Entfernung des Tumors erforderlich sein.
 - Bei Veränderungen der inneren Organe wie, Lunge, Leber und Nieren u. a. richtet sich die Behandlung nach der Symptomatik im Einzelfall. Generelle Empfehlungen sind nicht möglich.
-

Zukünftige Behandlungsansätze:

Molekularbiologische Untersuchungen haben ergeben, dass das Medikament Rapamycin bei der Regelung der Zellteilung und Differenzierung an der gleichen Stelle eingreift wie der

Hamartin-Tuberin Komplex; es inhibiert die mTOR-Hyperaktivität (mammalian target of Rapamycin). Nach erfolgreichen Tierversuchen konnte inzwischen auch in Studien am Menschen gezeigt werden, dass diese Substanz das Wachstum renaler Angiomyolipome hemmt und diese Tumoren schrumpfen, das Wachstum von fazialen Angiofibromen und von Riesenzellastrozytomen wird ebenfalls gebremst; anscheinend hilft Rapamycin auch bei Komplikationen von Seiten der Lunge.

Rapamycin ist als Medikament Afinitor der Firma Novartis in den USA. zugelassen. Das Genehmigungsverfahren für TS ist in Deutschland noch nicht abgeschlossen, bisher wird Rapamycin für die Immunsuppression bei Transplantationen verwandt.

Prognose:

Die Prognose hängt von der klinischen Manifestation ab und kann sehr unterschiedlich sein. Während die weißen Flecken praktisch keine klinische Relevanz haben, kann z. B. ein nicht beherrschbares Krampfleiden die Lebensqualität wesentlich beeinflussen. Die Lebenserwartung war nach dem Ergebnis älteren Studien reduziert und hat sich mit besseren Methoden deutlich gebessert. Als Todesursachen kommen angeborene Herztumoren, Status epilepticus, Hirntumoren, Aneurysmenrupturen, Lungeninsuffizienz oder Nierenkomplikationen in Frage.

Beratung der Familien:

Eltern sollten frühzeitig über die individuellen Entwicklungschancen eines betroffenen Kindes aufgeklärt und über Möglichkeiten der Frühförderung informiert werden.

Bei weiterem Kinderwunsch der Eltern, nicht betroffenen Geschwistern oder sonstigen Familienangehörigen ist eine [humangenetische Beratung](#) durch einen Facharzt für Humangenetik sinnvoll. Wenn die Krankheit von einem ebenfalls betroffenen Elternteil geerbt wurde, beträgt das Wiederholungsrisiko 50% für jedes weitere Kind. Wenn beide Eltern klinisch unauffällig sind, darf eine Neumutation in einer der Keimzellen vermutet werden. Da aber ein sog. Keimzellmosaik nicht auszuschließen ist, liegt auch bei dieser Konstellation das Wiederholungsrisiko bei 2 bis 5%.

Eine [vorgeburtliche Diagnostik](#) aus Fruchtwasserzellen ist möglich, falls die verursachende Mutation bei einem betroffenen Familienmitglied identifiziert wurde.

BUNDESVERBÄNDE

Bei folgenden BUNDESWEITEN ANLAUFSTELLEN können Sie Informationsmaterial anfordern. Fragen Sie dort auch nach Ansprechpartnern des jeweiligen Verbandes in der Umgebung Ihres Wohnortes! Falls vorhanden, sind auch Auslandsadressen mit aufgelistet. Bitte haben Sie dafür Verständnis, daß wir in Bereichen, in denen bereits bundesweite Ansprechpartner existieren, primär diesen Initiativen den Versand von Informationsmaterial und die Vermittlung spezieller Hilfen überlassen. Bei zusätzlichen Fragen können Sie sich natürlich jederzeit wieder an das Kindernetzwerk wenden!

Tuberöse Sklerose Deutschland e.V.

Vereinsbüro

Im Brückfeld 15

65207 Wiesbaden-Medenbach

Tel.: 06 11/4 69 27 07

Fax: 06 11/4 69 27 08

e-mail: buero@tsdev.org

Internet: www.tsdev.org

Ansprechpartner/innen: Sandra Hoffmann

MITGLIED IM KINDERNETZWERK

ANGEBOTE:

- Selbsthilfe-Treffen
- Mitgliederzeitschrift
- Veröffentlichungen

Tuberöse Sklerose Deutschland e.V.

Helmut Hehn

Am Rosengarten 1

65375 Oestrich-Winkel

Tel.: 07 00/88 23 76 37

Fax: 07 00/88 23 76 37

e-mail: info@tsdev.org

Internet: www.tsdev.org

MITGLIED IM KINDERNETZWERK

Tuberous Sclerosis Canada

(TSCST)

2443 New Wood Drive

Canada- Oakville, Ontario, L6H 5 Y3

Tel.: 001 9052 5719 97

Tel.: 001 8003 4702 52

Fax: 001 9052 5747 78

e-mail: tscst@lara.on.ca

Internet: www.tscst.org

Tuberous Sclerosis

Association

PO Box 9644

GB-B61 0FP Bromsgrove

Tel.: 0044 1527 8718 98

Fax: 0044 1527 5794 52

e-mail: support@tuberous-sklerosis.org

Internet: www.tuberous-sclerosis.org

Tuberous Sclerosis

Alliance

801 Roeder Rd #750

U.S.A.- Silver Spring MD 20910-4487

Tel.: 001 3015 6298 90

Tel.: 001 8002 2568 72

e-mail: ntsa@ntsa.org

Internet: www.tsalliance.org

Epilepsy Foundation

4351 Garden City Drive

U.S.A.- Landover MD 20785

Tel.: 001 3014 5937 00

Tel.: 001 8003 3210 00

e-mail: postmaster@efa.Org

Internet: www.epilepsyfoundation.org