NEURON

Vol 21 - nr. 10 | 15 december 2016 - 15 januari 2017 |



B-cellen en antilichamen als belangrijke spelers in progressieve MS

| *Judith Fraussen, Laura de Bock, Veerle Somers*

Posturologie bij parkinsonpatiënten

| *Mélanie Schenkel*

Cognitieve disfunctie na kanker

| *Wim Schrauwen*

Neuron ook op internet

www.neuron.be

Maandelijks - Verschijnt niet in januari en juli
Afgiftekantoor Charleroi X - P301156
ISSN 1372-4185

Wellbutrin®
bupropion hydrochloride XR
gsk
BE/BHC/0017/14 - Dec 2014
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Verantwoordelijke uitgever: V. Leclercq • Varenstraat 6, 1950 Kraainem
Neu_21_10_N_2016

NEURON

Redactieraad

M Ansseau
J Bertrand
P Boon
H Carton
R Cluydts
L Crevits
J Croonenberghs
PP De Deyn
K Demyttenaere
A De Nayer
J De Reuck
M Dierick
M Floris
R Gonsette
B Gribomont
M Kerkhofs
C Lejeune
J Mendlewicz
G Moonen
P Papart
J Peuskens
C Plets
R Poirrier
JP Roussaux
B Sadzot
J Schoenen
P Van den Bergh
D Van West
N Zdanowicz



NEURON

INHOUD

3 WOORD VOORAF
Momentum voor medisch leiderschap
Wessel Fuijkschot (VUmc, Amsterdam)

6 ACTUA
Cognitieve disfunctie na kanker
Wim Schrauwen (UZ Gent)

12 NIEUWS UIT DE NEUROWETENSCHAPPEN
B-cellen en antilichamen als belangrijke spelers in progressieve MS
Judith Fraussen, Laura de Bock, Veerle Somers (Universiteit Hasselt)

19 CONGRES
Het *Good Lives Model*: een innoverend rehabilitatiemodel voor seksuele delinquenten
Pierre Oswald

22 AGENDA

25 CONGRES
De *Club des Mouvements Anormaux* viert zijn 30-jarig bestaan
Jean-Emile Vanderheyden

31 NIEUWS UIT DE NEUROWETENSCHAPPEN
Is de mensentaal een vrucht van de evolutie?
Philippe Lambert

36 UPDATE
Tubereuze-sclerosecomplex: opties en uitdagingen rond opvolging en behandeling (deel 2)
Anna C. Jansen (UZ Brussel), Liesbeth De Waele (UZ Leuven)

44 UPDATE
Posturologie bij parkinsonpatiënten
Mélanie Schenkel (Podologe, dynamische posturologie)

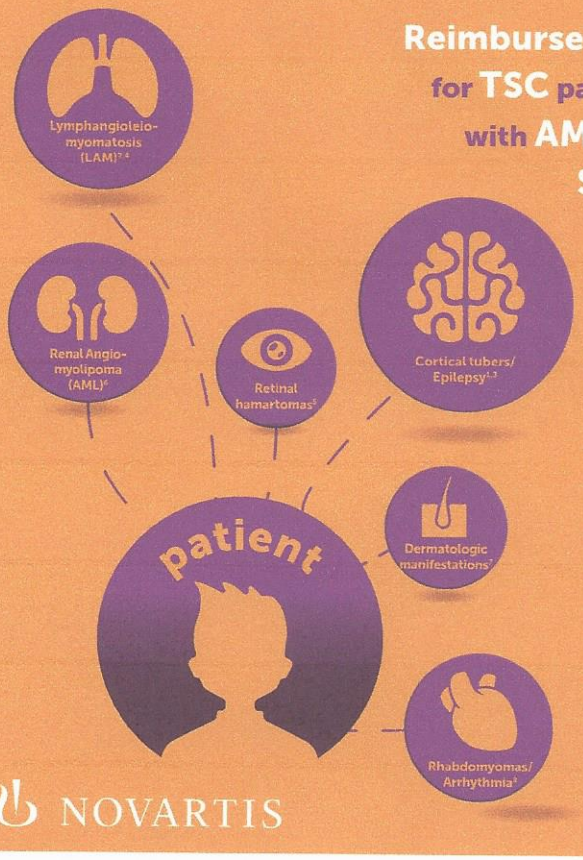
UPP

Neu_21_10_N_2016

TSC

Tuberous Sclerosis Complex is a genetic disorder that can result in serious, potentially life-threatening manifestations, impacting several organ systems[1,2]

Ex factory Price
Tabletten (SEGA en AML)
2,5mg – 30tabletten - **1,242,46€**
5mg – 30tabletten - **2,484,90€**
10mg – 30tabletten - **3,577,05€**
Dispergeerbare tabletten (enkel SEGA)
2mg – 30 disp tabletten - **993,96**
3mg – 30 disp tabletten - **1,490,94**
5mg – 30 disp tabletten - **2,484,90**



Reimbursement for TSC patients with AML and SEGA

Recommendations for Brain Tumors And Tubers: Neurocognition and Behavior

- **Brain Imaging**
  - MRI should be performed every 1-3 years in asymptomatic patients with TSC <25 years of age to monitor for new occurrence of SEGA
  - Patients with large, growing SEGA, or SEGA causing ventricular enlargement but asymptomatic should be imaged more frequently
  - Asymptomatic SEGA in childhood should continue to be imaged periodically in adulthood
- **Surgical resection for acutely symptomatic SEGA;** CSF shunt might also be necessary
- Either **surgical resection or medical treatment with mTOR inhibitors for growing but otherwise asymptomatic SEGA**
- Decision-making process for best treatment option should include discussion of the complication risks, AEs, cost, duration of treatment, and **potential impact on TSC-associated comorbidities**
- **Screening for TAND symptoms at least annually.**

  Comprehensive formal evaluation for TAND at key developmental time points: infancy (0-3 years), preschool (3-6 years), pre–middle school (6-9 years), adolescence (12-16 years), early adulthood (18-25 years), and as needed thereafter

NOVARTIS IS COMMITTED TO A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX (TSC)

NOVARTIS

facingTSC

Naam: Votubia 2,5 / 5 / 10 mg tabletten. Votubia Votubia 2 / 3 / 5 mg dispergeerbare tabletten. **Samenstelling:** Tabletten: Elke tablet bevat 2,5 / 5 / 10 mg everolimus. *Hulpstof met bekend effect:* Elke tablet bevat 74 / 149 / 297 mg lactose. Dispergeerbare Tabletten: . Elke dispergeerbare tablet bevat 2 / 3 / 5 mg everolimus. *Hulpstof met bekend effect:* Elke dispergeerbare tablet bevat 1,96 / 2,94 / 4,90 mg lactose. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1 van de volledige bijsluiter. **Farmaceutische vorm:** Tablet: Witte tot lichtgele langwerpige tabletten met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie "LCL" (2,5 mg) / "5" (5 mg) / "UHE" (10 mg) aan de ene zijde en "NVR" aan de andere zijde. Dispergeerbare tablet: Witte tot licht geelachtige, ronde, platte tabletten met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie "D2" (2 mg) / "D3" (3 mg) / "D5" (5 mg) aan de ene zijde en "NVR" aan de andere zijde. **Therapeutische indicaties:** Renaal angiomyolipoom geassocieerd met het tubereuze sclerose complex (TSC): Votubia is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met renaal angiomyolipoom, geassocieerd met het tubereuze sclerose complex (TSC) die een risico lopen op complicaties (gebaseerd op factoren zoals grootte van de tumor of aanwezigheid van een aneurysma of aanwezigheid van meerdere of bilaterale tumoren), maar bij wie onmiddellijke chirurgie niet noodzakelijk is. Het bewijs is gebaseerd op een analyse van de verandering van de som van de volumes van de angiomyolipomen. Subependymaal reuscelastrocytoom (SEGA) geassocieerd met het tubereuze sclerose complex (TSC): Votubia is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met subependymale reuscelastrocytomen (SEGA), geassocieerd met het tubereuze sclerose complex (TSC), die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet ontvankelijk zijn voor een chirurgische ingreep. Het bewijs is gebaseerd op de analyse van de verandering in SEGA-volume. Bijkomend klinisch voordeel, zoals verbetering van aandoeninggerelateerde symptomen, is niet aangetoond. **Dosering:** Behandeling met Votubia dient te worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met TSC en met therapeutische "drugmonitoring" (TDM). *Renaal angiomyolipoom geassocieerd met TSC:* De aanbevolen dosis is 10 mg everolimus eenmaal daags. De behandeling dient te worden voortgezet zolang de patiënt er klinisch baat bij heeft of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Als een dosis wordt gemist, dient de patiënt geen aanvullende dosis te nemen, maar de gebruikelijke voorgeschreven eerstvolgende dosis te nemen. *SEGA geassocieerd met TSC:* oorzichtige titratie kan nodig zijn om het optimale therapeutische effect te bereiken. Doses die verdragen worden en doeltreffend zijn, variëren per patiënt. Gelijktijdige anti-epileptische behandeling kan het metabolisme van everolimus beïnvloeden en kan bijdragen aan deze variatie (zie volledige bijsluiter). De dosering wordt geïndividualiseerd op basis van het lichaamsoppervlak (BSA) gebruik makend van de formule van Dubois, waarbij het gewicht (W) in kilogrammen en de lengte (L) in centimeters wordt aangegeven: BSA = $(W^{0.425} \times L^{0.725})$ x 0,007184. De aanbevolen startdosis van Votubia voor de behandeling van patiënten met SEGA is 4,5 mg/m^2. Op basis van farmacokinetische simulaties (zie volledige bijsluiter) wordt voor patiënten in de leeftijd van 1 tot nog geen 3 jaar een hogere aanvangsdosis van 7 mg/m^2 aanbevolen. Verschillende sterktes van Votubia tabletten kunnen worden gecombineerd om de gewenste dosis te bereiken. De vollbloed-dalconcentraties van everolimus dienen bij patiënten <3 jaar oud ten minste 1 week na het starten van de behandeling en bij patiënten ≥3 jaar oud ongeveer 2 weken na het starten van de behandeling te worden geëvalueerd. De dosering moet getitreerd worden om dalconcentraties te bereiken van 5 tot 15 ng/ml. De dosis mag verhoogd worden om een hogere vollbloed-dalconcentratie te bereiken binnen het beoogde bereik om een optimale werkzaamheid te verkrijgen, rekening houdend met de verdraagbaarheid. Dosisaanbevelingen voor pediatrische patiënten met SEGA komen overeen met deze voor de volwassen populatie met SEGA, met uitzondering van patiënten in de leeftijd van 1 tot nog geen 3 jaar en patiënten met leverfunctiestoornissen (zie volledige bijsluiter). Het SEGA volume moet ongeveer 3 maanden na het starten van de behandeling met Votubia worden geëvalueerd. Bij opeenvolgende dosisaanpassingen dient rekening te worden gehouden met verandering in het SEGA volume, de bijbehorende dalconcentratie en verdraagbaarheid. Als eenmaal een stabiele dosis is bereikt, moeten de dalconcentraties elke 3 tot 6 maanden worden gecontroleerd bij patiënten met een veranderende lichaamsoppervlakte of elke 6 tot 12 maanden bij patiënten met een stabiele lichaamsoppervlakte, gedurende de hele behandeling. De behandeling dient te worden voortgezet zolang de patiënt er klinisch baat bij heeft of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Als een dosis wordt gemist, dient de patiënt geen aanvullende dosis te nemen, maar de gebruikelijke voorgeschreven eerstvolgende dosis te nemen. *Dosisaanpassingen in geval van bijwerkingen:* zie volledige bijsluiter. *Therapeutische "drugmonitoring":* Therapeutische drugmonitoring van de bloedconcentraties van everolimus, gebruikmakend van een gevalideerde test, is **noodzakelijk** voor patiënten die behandeld worden voor SEGA. Dalconcentraties moeten ongeveer 2 weken na de initiële dosis geëvalueerd worden, na iedere dosiswijziging of wijziging van farmaceutische vorm, na de eventuele start of wijziging van gelijktijdig toe te dienen CYP3A4-inductoren of -remmers (zie rubrieken 4.4 en 4.5) of na elke verandering in de leverstatus (Child-Pugh) (zie "Leverfunctiestoornissen" hieronder en rubriek 5.2). Bij patiënten <3 jaar oud moeten de dalconcentraties ten minste 1 week na het starten van de behandeling, na elke dosiswijziging of wijziging van de farmaceutische vorm geëvalueerd worden (zie volledige bijsluiter). Therapeutische drugmonitoring van de bloedconcentraties van everolimus, gebruikmakend van een gevalideerde test, is een te overwegen **optie** voor patiënten die behandeld worden voor renaal angiomyolipoom geassocieerd met TSC (zie volledige bijsluiter), na het starten van of verandering in gelijktijdige toediening van CYP3A4-inductoren of -remmers (zie volledige bijsluiter) of na elke verandering in de leverstatus (Child-Pugh) (zie volledige bijsluiter). Waar mogelijk moet dezelfde test en hetzelfde laboratorium voor therapeutische drugmonitoring gebruikt worden gedurende de hele behandeling. Speciale patiëntgroepen: zie volledige bijsluiter. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere rapamycinederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. **Bijwerkingen:** Samenvatting van het veiligheidsprofiel: zie volledige bijsluiter. Getabuleerde samenvatting van de bijwerkingen: Tabel 3 toont de incidentie van bijwerkingen gebaseerd op samengevoegde gegevens van patiënten die blootgesteld werden aan everolimus in de drie TSC-studies (waaronder zowel de dubbelblinde studies als de open-label vervolgstudie, waar van toepassing). Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanclassificatie. Frequentiecategorieën zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende afspraak: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. **Infecties en parasitaire aandoeningen:** Zeer vaak: Infectie van de bovenste luchtwegen, nasofaryngitis, sinusitis, middenoorontsteking, pneumonie[a]; Vaak: Urineweginfectie, faryngitis, cellulitis, streptokokkenfaryngitis, virale gastro enteritis, gingivitis, herpes zoster; Soms: Virale bronchitis. **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** Vaak: Neutropenie, anemie, leukopenie, lymfopenie, trombocytopenie. **Immuunsysteemaandoeningen:** Soms: Overgevoeligheid. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Zeer vaak: Hypercholesterolemie; Vaak: Hyperlipidemie, verminderde eetlust, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie, hyperglykemie. **Psychische stoornissen:** Vaak: Prikkelbaarheid, agressie; Soms: Insomnia. **Zenuwstelselaandoeningen:** Vaak: Hoofdpijn, dysgeusie. **Bloedvataandoeningen:** Vaak: Hypertensie, lymfoedeem. **Ademhalingsstelsel- , borstkas- en mediastinumaandoeningen:** Vaak: Hoesten, epistaxis, pneumonitis. **Maagdarmstelselaandoeningen:** Zeer vaak: Stomatitisb; Vaak: Diarree, nausea, braken, buikpijn, pijn in de mond, flatulentie, constipatie, gastritis. **Huid- en onderhuidaandoeningen:** Zeer vaak: Acne; Vaak: Rash[c], acneïforme dermatitis, droge huid, pruritus, alopecia; Soms: Angio oedeem. **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:** Soms: Rabdomyolyse. **Nier- en urinewegaandoeningen:** Vaak: Proteïnurie. **Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen:** Zeer vaak: Amenorroed, onregelmatige menstruatie[d]; Vaak: Vaginale hemorragie, menorragie, ovariumcyste, uitgestelde menstruatie[d]. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Vaak: Vermoeidheid, pyrexie. **Onderzoeken:** Zeer vaak: Verhoogd bloedlactaatdehydrogenase, verhoogd luteïniserend hormoon, gewichtstoename:; Soms: Verhoogd follikelstimulerend hormoon in het bloed. [a]Omvat pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP/PCP); [b]Omvat(zeer vaak) stomatitis, mondzweren, stomatitis met aften en (soms) pijnlijk tandvlees, glossitis, zweren op de lippen, zweren op de tong. [c]Omvat (vaak) rash, erythemateuze rash, erytheem en (soms) maculaire rash, maculopapuleuze rash, gegeneraliseerde rash. [d]Frequentie gebaseerd op het aantal vrouwen tussen 10 en 55 jaar in de gepoolde gegevens terwijl ze werden behandeld.) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen, Pediatrische patiënten, Ouderen: zie volledige bijsluiter. Melding van vermoedelijke bijwerkingen: Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem. **Houder en nummers van de vergunning voorhet in de handel brengen:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Verenigd Koninkrijk; EU/1/11/710/001-015. **Datum van herziening van de tekst:** 25.02.2016. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

References :
1) Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. Lancet. 2008; 372:657-668; 2) Yates JRW. Tuberous sclerosis. Eur J Hum Genet. 2006; 14(10):1065-1073; 3) Haque A, Sharmi LS, Ekram AS, Islam S. Tuberous sclerosis complex in a family. Journal of Medicine. 2010; 11(1):94-98; 4) Leung AKC, Robson WLM. Tuberous sclerosis complex: a review. J Pediatr Health Care. 2007; 21(2):108-114; 5) Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. Br J Ophthalmol. 2001; 85(4):420-423; 6) Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. J Child Neurol. 2004; 19(9):643-649; 7) Sweeney SM. Pediatric dermatologic surgery: a surgical approach to the cutaneous features of tuberous sclerosis complex. Adv Dermatol. 2004; 20:117-135; 8) Hinton RB et al. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the international tuberous sclerosis consensus group. J Am Heart Assoc 2014, 3:e001493, doi: 10.1161/JAHA.114.001493.) CSF, cerebrospinal fluid; MRI, magnetic resonance imaging; TAND, TSC-associated neuropsychiatric disorders. Krueger DA, Northrup H. Pediatr Neurol. 2013;49(4):255-265.

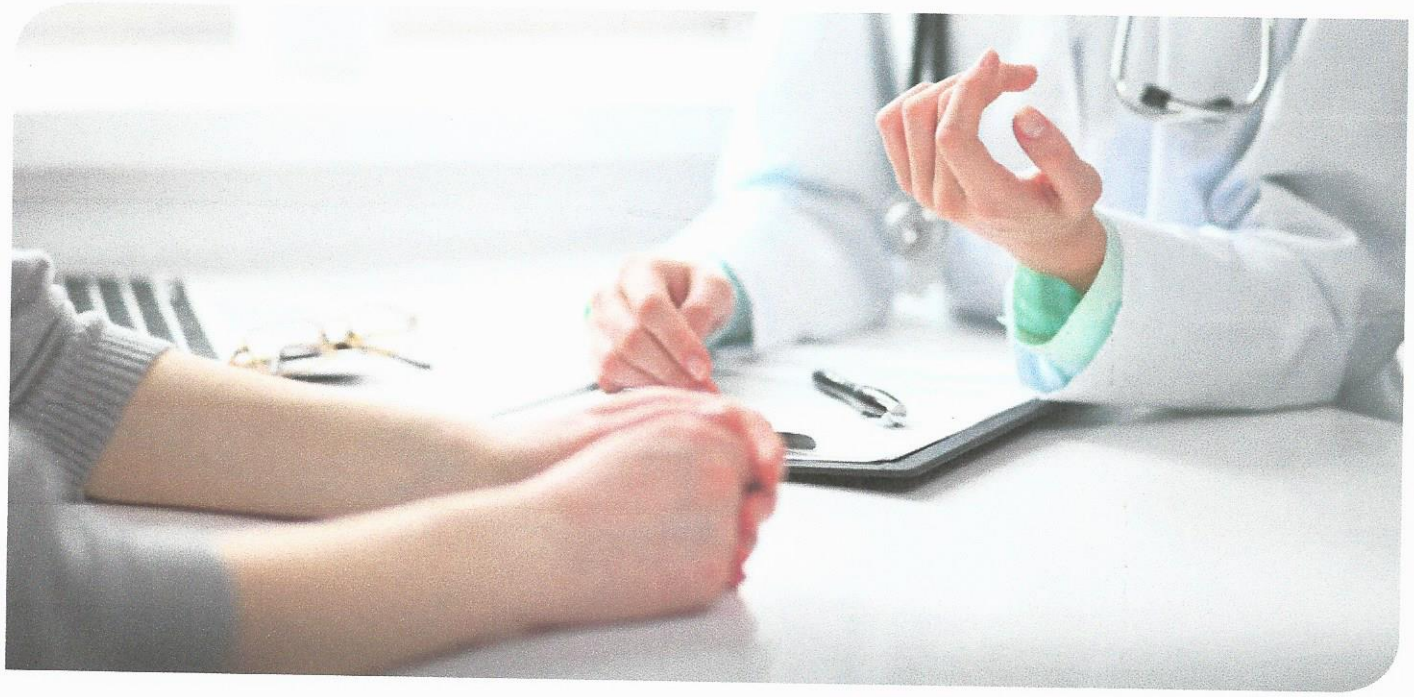
VOTUBIA® (everolimus) tablets

BE1612564202 - 08/12/2016

Tubereuze-sclerosecomplex (TSC) is een zeldzame autosomaal dominante aandoening met een geschatte prevalentie van 6,8-12,4 op 100.000 mensen, zonder onderscheid wat betreft ras of geslacht (1). Extrapolatie van deze data doet vermoeden dat een duizendtal mensen in België TSC heeft. Het aantal mensen met TSC dat op regelmatige basis en multidisciplinaire wijze gevolgd wordt, ligt echter aanzienlijk lager. Het eerste deel van dit artikel besprak de multidisciplinaire opvolging (gepubliceerd in de vorige editie), in dit tweede deel zullen de behandelingsopties besproken worden.

DEEL II: BEHANDELINGSOPTIES

TUBEREUZE-SCLEROSECOMPLEX: OPTIES EN UITDAGINGEN ROND OPVOLGING EN BEHANDELING (DEEL 2)



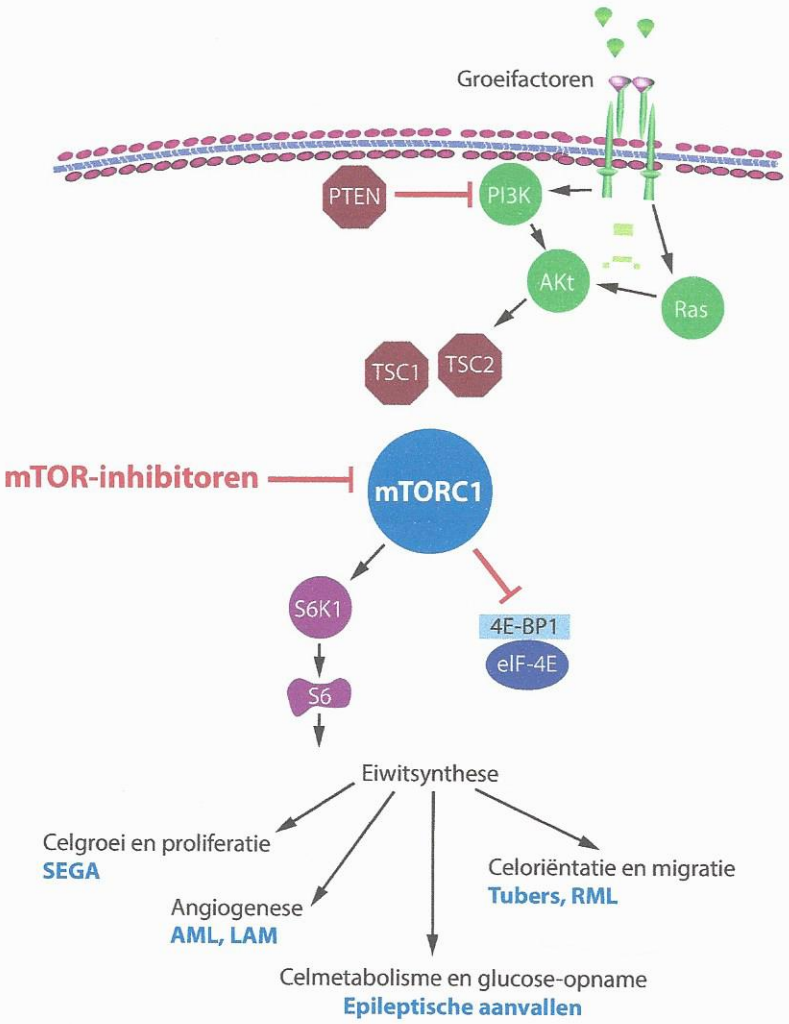
Anna C. Jansen[1], Liesbeth De Waele[2]
1. Kinderneurologie UZ Brussel, Coördinator TSC-team UZ Brussel;
2. Kinderneurologie UZ Leuven, Coördinator TSC-team UZ Leuven

Behandeling van tubereuze-sclerosecomplex (TSC) en de rol van mTOR-inhibitoren

Tot voor kort bestond de behandeling van TSC-geassocieerde hamartomen uit een 'nauwkeurige opvolging met afwachtende houding' en indien nodig heelkundige resectie van de goedaardige tumoren. Sinds men begreep dat een mutatie in TSC1 of TSC2 aanleiding geeft tot een constitutionele opregulatie van de mTOR-*pathway* (**Figuur 1**), kreeg onderzoek naar de behandelingsmogelijkheden met mTOR-inhibitoren in TSC prioriteit in TSC-onderzoek. De erkenning van de mogelijke werkzaamheid van mTOR-inhibitoren, zoals everolimus, voor TSC-geassocieerde tumoren heeft geleid tot multipele dubbelblinde placebogecontroleerde studies waarin een significant effect werd aangetoond

N2435N

Figuur 1: Sterk vereenvoudigde voorstelling van de mTOR-pathway.



Afkortingen: Akt = *Protein Kinase B*; AML = angiomyolipoma; EIF4EBP1 = *eukaryotic initiation factor 4E binding protein 1*; LAM = lymphangioleiomyomatosis; mTOR = *mammalian target of rapamycin*; mTORC1 = mTOR-complex 1; PI3K = phosphatidilinositol-3-kinase; PTEN = *Phosphatase And Tensin Homolog*; RML = *radial migration lines*; S6K1 = *Ribosomal protein S6 kinase beta-1*; SEGA = *subependymal giant cell astrocytoma*; TSC = *Tuberous Sclerosis Complex*

voor SEGA, AML, LAM en epilepsie. Het effect van topische behandeling met mTOR-inhibitoren voor faciale angiofibromen werd gerapporteerd in eerder kleine caseseries. De resultaten van een placebogecontroleerde studie worden in de loop van dit jaar verwacht. Verder lopen momenteel ook vier fase II-studies naar de rol van mTOR-inhibitoren in de behandeling van TAND (2). Deze positieve bevindingen hebben geleid tot nieuwe internationale aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met TSC.

Neveneffecten van mTOR-inhibitoren zijn frequent, maar meestal mild tot matig, dosisgerelateerd en nagenoeg altijd reversibel na dosisreductie of (tijdelijke) stopzetting van de behandeling (3). De meest frequente bijwerkingen betreffen stomatitis en orale mucositis, welke doorgaans goed reageren op mondspoeling en indien nodig dosisreductie. Infecties kunnen langer aanslepen en ook dan is tijdelijke dosisreductie of onderbreking tot na volledig herstel vaak zinvol. Een zeldzame maar potentieel ernstige bijwerking is een non-infectieuze pneumonitis welke, mits tijdig herkend, reversibel is na stopzetten van de behandeling. Frequente biochemische afwijkingen zijn hyperlipidemie en/of hypertriglyceridemie, hyperglykemie, anemie en/of neutropenie. Het is aangewezen een goede basislijn te kennen voor start van behandeling en patiënten onder mTOR-inhibitoren regelmatig op te volgen. In afwezigheid van klachten is een halfjaarlijkse biochemische controle voldoende. Indien er wel klachten zijn, kunnen frequentere controles nodig zijn. Verstoring van het lipidenprofiel komt zeer frequent voor, maar vormt zelden een reden voor extra interventie. Opvolging dient te gebeuren volgens de internationale richtlijnen voor behandeling van dyslipidemie. De behandeling bestaat uit aanpassingen op vlak van dieet, levensstijl, eventueel in combinatie met medicatie. Hetzelfde geldt voor hyperglykemie. Microcytaire anemie is eveneens een bekende bijwerking, meestal mild en snel reagerend op dosisreductie indien nodig. Het is belangrijk de ijzerstatus na te gaan, ijzersuppletie voor te schrijven in geval van deficiëntie en de evolutie na behandeling te controleren. Andere oorzaken van anemie mogen echter niet uit het oog verloren worden. Bij vrouwen kan behandeling met mTOR-inhibitoren aanleiding geven tot een onregelmatige cyclus, wat ook reversibel is na (tijdelijke) onderbreking van de behandeling.

De belangrijkste behandelingsopties voor TSC zijn samengevat in **Tabel 1**.

SEGA

Er zijn twee behandelingsmodaliteiten voor SEGA: heelkundige resectie enerzijds en medicamenteuze behandeling met mTOR-inhibitoren anderzijds. De internationale aanbevelingen voor de behandeling van SEGA werden samengevat in de algemene richtlijn en verder uitgediept in een aparte publicatie door Roth et al. in 2012 (4). In België dient de behandelingsbeslissing het gevolg te zijn van interdisciplinair overleg tussen een (kinder-) neuroloog en neurochirurg die deel uitmaken van een TSC-team en ervaring hebben in het behandelen van TSC. De resultaten van heelkundig resectie werden gerapporteerd in een aantal retrospectieve series met heterogene indicaties (ingreep vanwege acute intracraniële hypertensie

versus electieve resectie), variërende patiëntaantallen en wisselende afmetingen van de SEGAs, resulterend in uiteenlopende cijfers betreffende morbiditeit, mortaliteit en *outcome* (4).

In het algemeen wordt aangenomen dat resectie van kleine, niet-invasieve asymptomatische SEGAs resulteert in excellente *outcome* met volledige resectie, lage morbiditeit en mortaliteit. SEGAs die in een later stadium vastgesteld worden, vertonen vaker invasie van de omliggende structuren zoals fornix, hypothalamus, basale ganglia of het genu van de *capsula interna*, waarbij volledige resectie soms niet haalbaar is met hogere kans op recidief en hogere morbiditeit en mortaliteit (5).

Een recente prospectieve gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studie (EXIST-1) heeft aangetoond dat systemische behandeling met de mTOR-inhibitor everolimus resulteert in een significante afname (> 50%) van het SEGA-volume bij 35% van de patiënten na 6 maanden (6). 111 patiënten met SEGA werden verder behandeld in een openlabel-extensiestudie. De startdosis everolimus bedroeg 4,5mg/m²/dag, gevolgd door titratie tot bloedspiegels tussen 5-15ng/mL. SEGA-respons werd gedefiniëerd als reductie in SEGA-volume van ≥ 50%, in afwezigheid van volumetoename van *non-target*-SEGAs of ontstaan van nieuwe SEGAs of hydrocefalie. Van de 111 patiënten (mediane leeftijd 9,5 jaar) die ≥ 1 dosissen everolimus kregen (mediane duur 47,1 maanden) vertoonde 57,7% SEGA-respons. Bij 41 mensen in deze studie werd ook een angiomyolipoom in de nier van ≥ 3cm opgevolgd tijdens de behandeling, waarbij 73,2% een afname van ≥ 50% in AML-volume toonde. Van de 105 mensen met ≥ 1 huidletsel in deze serie vertoonde 58,1% een verbetering op basis van klinische beoordeling door de behandelende arts (7, 8).

De internationale richtlijnen benadrukken dat de beslissing omtrent de behandeling idealiter rekening houdt met een aantal factoren die uniek zijn voor de individuele TSC-patiënt, waaronder de presentatie, de anatomische eigenschappen van de SEGA, de expertise van het TSC-team in de behandeling van SEGA, eventuele voorgeschiedenis van heelkunde voor SEGA, andere TSC-gerelateerde comorbiditeit (zoals AML of epilepsie), en de mening van de – geïnformeerde – patiënt en/of zijn ouders (4). In geval van acute presentatie met tekens van intracraniële overdruk is heelkundige resectie met of zonder plaatsten van een ventriculoperitoneale drain de gouden standaard. In geval van asymptomatische SEGAs die volledig te reseceren zijn, wordt heelkunde in eerste lijn voorgesteld. SEGAs die moeilijk volledig te verwijderen zijn door invasie van de omliggende structuren, multipele/bilaterale grote SEGAs of lesies die opnieuw groeien na een eerdere subtotale resectie, komen in aanmerking voor een behandeling met mTOR-inhibitoren. Patiënten die contra-indicaties vertonen voor heelkunde of anesthesie komen eveneens in aanmerking voor behandeling met everolimus. Over de *outcome* van heelkundige resectie in neo-adjuvante setting (na behandeling met een mTOR-inhibitor) zijn tot op

Tabel 1: Samenvatting van de belangrijkste internationale aanbevelingen voor behandeling van patiënten met TSC, aangepast naar Krueger, et al. 2013 (20).

CENTRAAL ZENUWSTELSEL	ANDERE ORGANEN
Hersenletsels	**Nieren**
- Heelkundige resectie met eventueel ventriculoperitoneale drainage bij acuut symptomatische SEGAs; - heelkundige resectie of mTOR-inhibitoren bij groeiende, maar asymptomatische SEGAs (beslissing op basis van complicatie risico's, nevenwerkingen, kostprijs, duur van behandeling en mogelijke impact op comorbiditeit).	- Arteriële embolisatie gevolgd door corticotherapie bij acuut bloedende AMLs; - mTOR-inhibitoren als eerstelijn bij asymptomatische, groeiende AMLs ≥ 3cm, eventueel selectieve embolisatie of niersparende resectie als tweedelijnsbehandeling; - (partiële) nefrectomie ten allen tijde te vermijden.
Epilepsie	**Longen**
- Vigabatrine is de aanbevolen eerstelijnsbehandeling voor epileptische spasmen, gevolgd door corticoïden; - andere vormen van epilepsie te behandelen volgens de specifieke richtlijnen (AED en/of ketogeen dieet); - epilepsiechirurgie te overwegen bij refractaire epilepsie.	- mTOR-inhibitoren bij matig of ernstig aangetaste patiënten of snelle progressie van LAM; - eventueel longtransplantatie afhankelijk van comorbiditeit.
TAND	**Huid**
Behandeling op basis van *evidence based good practice*-richtlijnen voor de specifieke psychiatrische stoornissen (ADHD, ASS, angst, depressie) en/of leerstoornissen, aangepast aan het TAND-profiel van elke individuele patiënt.	Topische mTOR-inhibitoren, chirurgische resectie of laserbehandeling voor snel veranderende, storende of symptomatische huidletsels.
	Tanden
	Chirurgische resectie of curettage van symptomatische of vervormende tandletsels, orale fibromen of beenderige kaakletsels.

Vervolg op blz. 41

Vervolg van blz. 38.

vandaag slechts anekdotische gegevens bekend. Tot slot is het van belang het multisystemisch karakter van TSC mee in rekening te brengen bij het nemen van een behandelingsbeslissing. Bij comorbiditeit onder vorm van groeiende AML, refractaire epilepsie, ernstige faciale angiofibromen of LAM, kan everolimus uiteraard een meerwaarde betekenen.

Sinds 1 augustus 2016 kan terugbetaling aangevraagd worden voor everolimus als behandeling van SEGA. De aanvraag kan uitgevoerd worden door een kinderarts of (kinder)neuroloog met ervaring in de behandeling van TSC, voor SEGAs ≥ 1cm die minstens 25% groei vertonen, niet gepaard gaan met symptomen van intracraniële hypertensie en niet in aanmerking komen voor heelkunde door contra-indicaties voor anesthesie of heelkunde, omdat ze niet volledig gereseceerd kunnen worden of in geval van invasie van de fornices. Alle aanvragen worden beoordeeld door een college voor weesgeneesmiddelen (www.inami.fgov.be).

Epilepsie

De therapeutische opties voor epilepsie in TSC bestaan uit anti-epileptica, epilepsiechirurgie, ketogeen dieet en *nervus vagus*-stimulator. Recent werd ook een meerwaarde aangetoond voor everolimus bij de behandeling van refractaire epilepsie bij TSC (9).

Voor epileptische spasmen bestaat de eerstelijnsbehandeling uit vigabatrine, gevolgd door corticoïden in geval van hypsarhythmie of topiramaat in geval van multifocale EEG-afwijkingen. In derde lijn zijn ketogeen dieet of andere anti-epileptica (AED) aangewezen. De keuze van *add-on* AED wordt bepaald door het aanvalstype, het epilepsiesyndroom en/of andere patiëntkarakteristieken. Voor focale aanvallen die optreden in het eerste levensjaar is vigabatrine eveneens de eerste keuze. Voor focale aanvallen bij oudere kinderen of volwassenen worden de algemene aanbevelingen gevolgd met frequent gebruik van topiramaat en carbamazepine. In tweede lijn wordt een pre-heelkunde-evaluatie voorgesteld en in derde lijn ketogeen dieet, *nervus vagus*-stimulator of andere AED. Voor andere aanvalstypes of epilepsiesyndromen volgt men de algemene richtlijnen voor epilepsie (10). Eerder werd reeds gewezen op het belang van een vroegtijdige aanvalsdetectie op zuigelingenleeftijd. Momenteel bestaat bijkomend nog de vraag of de ontwikkeling gunstiger is wanneer vigabatrine gestart wordt van zodra het EEG epileptiforme activiteit toont in plaats van pas bij aanvang van klinische aanvallen, zoals gesuggereerd in een eerste pilootstudie door Jozwiak et al. (11). Deze bevindingen worden momenteel afgetoetst binnen het EPISTOP-project onder vorm van een internationale gerandomiseerde multicenterstudie, die verder ook als doel heeft biomerkers voor epileptogenese bij TSC in kaart te brengen (www.epistop.eu).

Ondanks de recente (r)evolutie in aanpak en behandeling van TSC sinds de introductie van de mTOR-inhibitoren, blijven nog heel wat vragen onbeantwoord.

Wanneer kinderen met epilepsie refractair zijn aan ≥ 2 correct gekozen en voldoende hoog gedoseerde AEDs, is verwijzing voor evaluatie van epilepsiechirurgie aangewezen. De resultaten van epilepsiechirurgie variëren van 25-90% aanvalsvrijheid (gemiddeld ~60%) en ~20% die ≥ 90% vermindering in aanvalsfrequentie toont (12). Wanneer multipele aanvalstypes aanwezig zijn, is de kans op aanvalsvrijheid klein, maar het wegnemen van het meest invaliderende aanvalstype kan soms al een grote meerwaarde zijn. Hoe korter het interval tussen het begin van de aanvallen en de heelkunde, hoe groter de kans op aanvalsvrijheid (10).

In september 2016 werden de resultaten bekendgemaakt van de EXIST-3-studie, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met everolimus voor de behandeling van refractaire epilepsie. Hierbij werden 366 patiënten met TSC en epilepsie (≥ 18 aanvallen/8 weken) gerandomiseerd in één van drie de groepen: placebo (n = 119), lage dosis everolimus (n = 117, dalspiegel 3-7ng/mL) of hoge dosis everolimus (n = 130, dalspiegel 9-15ng/mL). Na inclusie volgde een titratieperiode van 8 weken en een stabiele fase van 12 weken, waarna de resultaten geëvalueerd werden. Primair eindpunt van de studie was de proportie patiënten die ≥ 50% vermindering in aanvalsfrequentie toonde ten opzichte van de baseline en het mediane percentage reductie in aanvalsfrequentie. De aanvallen werden genoteerd in een epilepsiedagboek. De meerderheid van de patiënten (82%) was < 18 jaar en 39% van de mensen had > 6 verschillende anti-epileptica genomen voor inclusie in de studie, wat nogmaals het refractaire karakter van epilepsie in TSC illustreert. De respons (≥ 50% vermindering in aanvalsfrequentie) was 15,1% in de placebogroep versus 28,2% in de lagedosisgroep en 40% in de hogedosisgroep. Er was geen significant verschil in *drop-out*-ratio tussen de drie groepen. Het bijwerkingsprofiel was vergelijkbaar met dat gerapporteerd in eerdere studies met everolimus in TSC. Uit deze resultaten blijkt dat *add-on*-behandeling met everolimus een meerwaarde kan betekenen in de behandeling van epilepsie bij TSC.

Momenteel is everolimus nog niet door de *European Medicines Agency* (EMA) goedgekeurd voor deze indicatie, en kan het dus in België (nog) niet voorgeschreven worden voor epilepsie.

TAND

Bij de behandeling van TAND stelt men vaak een *'treatment paralysis'* vast (13). Enerzijds voelen mensen met expertise in TSC zich vaak niet goed geplaatst om TAND op te vangen en anderzijds zijn mensen met expertise in neuropsychiatrische aandoeningen vaak niet vertrouwd met TSC, waardoor aanpak en behandeling van TAND vaak stagneren. Tot op heden zijn er geen specifieke aanbevelingen voor autisme, ADHD, angststoornis, depressie, leerstoornissen of gedrags-

problemen bij TSC. De aanpak dient de algemene richtlijnen te volgen, geformuleerd voor begeleiding en (medicamenteuze) behandeling.

AML

De meerwaarde van everolimus voor de behandeling van renale angiomyolipomen bij TSC of sporadische LAM werd aangetoond in een multicentrische gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie (EXIST-2). Hierbij werden 118 patiënten > 18 jaar met ≥ 1 AML van ≥ 3cm in een 2:1-verhouding gerandomiseerd tussen 10mg everolimus *per os* en placebo. Het primair eindpunt werd gedefinieerd als het percentage patiënten dat ≥ 50% volumevermindering toonde van de AML ten opzichte van de *baseline*. De *response rate* na 6 maanden was 42% in de everolimusgroep versus 0% in de placebogroep. Na een mediane opvolgingsduur van 28,9 maanden bedroeg de *respons rate* 54% (14). Niemand van de behandelde patiënten vertoonde nierbloedingen of had nood aan embolisatie of heelkunde. Op basis van deze resultaten vond een belangrijke verschuiving plaats in de behandeling van renale AML. Voor asymptomatische AMLs ≥ 3cm die groei vertonen, is een behandeling met mTOR-inhibitoren nu internationaal aanbevolen als meeste effectieve eerstelijnsbehandeling. In België kan everolimus voorgeschreven worden door een pediater met erkenning in de nefrologie of door een nefroloog aan TSC-patiënten ≥ 18 jaar met een AML ≥ 3cm waarvoor geen acute indicatie voor heelkunde bestaat. Net zoals bij SEGA worden alle aanvragen beoordeeld door een college voor weesgeneesmiddelen (www.inami.fgov.be).

Selectieve embolisatie, gevolgd door toediening van corticoïden, niersparende resectie of ablatieve therapie voor exofytische letsels zijn alternatieven in tweede lijn. Voor acute nierbloedingen is embolisatie, gevolgd door corticotherapie, echter het meest geschikt. Nefrectomie dient ten allen tijde vermeden te worden door het sterk verhoogde risico op nierinsufficiëntie, nierfalen en de daarmee gepaard gaande sombere prognose. Regelmatige controle van de bloeddruk is eveneens een belangrijk aandachtspunt. Arteriële hypertensie dient behandeld te worden met een inhibitor van het renine-aldosteron-angiotensinesysteem. Toch dient behandeling met ACE-inhibitoren vermeden te worden bij patiënten onder mTOR-inhibitie.

LAM

De behandeling van LAM was steeds beperkt tot symptomatisch behandelen van de luchtwegobstructie met bronchodilatoren, toedienen van zuurstof en gebruik van oestrogeenantagonisten. In 2008 werd echter aangetoond dat mTOR-inhibitoren bij geselecteerde volwassen LAM-patiënten met matig-ernstige of snel-progressieve aantasting van de longen, de longfunctie, de levenskwaliteit en de functionaliteit stabiliseren of verbeteren (15). Het bepalen van *serum vascular endothelial growth factor D*-waarden (VEGF-D) is zinvol voor het opvolgen van de evolutie van LAM. TSC-LAM-patiënten zijn kandidaten voor een longtransplantatie. Medicamenteuze interactie tussen AED en anti-afstotingsmedicatie, en comorbiditeit moeten hierbij echter steeds in rekening gebracht worden. Richtlijnen voor de opvolging en behandeling van LAM werden in 2010 gepubliceerd door de *European Respiratory Society* en in 2016 door de *American Thoracic Society/ Japanese Respiratory Society* (16, 17).

Faciale angiofibromen

Vroeger bestond de behandeling van faciale angiofibromen uit dermabrasie, cryochirurgie, curettage, chemische peeling, excisie of lasertherapie (steeds met slechts beperkt resultaat en nood aan herhalen van therapie). De voorbije jaren verschenen er echter meerdere rapporten over zeer gunstige resultaten van topische behandeling van faciale angiofibromen met sirolimus (Krueger et al. Ped Neurol 2013). Deze behandeling werd dan ook opgenomen in de internationale aanbevelingen. Bij stopzetten van deze lokale behandeling komen de letsels wel terug. Daarnaast is het erg belangrijk om het gelaat van TSC-patiënten steeds erg goed te beschermen tegen de zon, aangezien er aanwijzingen bestaan dat uv-geïnduceerde DNA-schade de oorzaak is van *second-hit*-mutaties die aan de basis liggen van de ontwikkeling van faciale angiofibromen (18).

Nood aan multidisciplinaire zorg met bijzondere aandacht voor transitie

Doordat TSC multipele organen aantast, letsels kunnen toenemen in aantal en volume in de loop van het leven, en complicaties vaak voorkomen kunnen worden door regelmatige preventieve screening, is een jaarlijkse multidisciplinaire opvolging op maat van de patiënt cruciaal. Een survey bij 271 mensen met TSC in de Verenigde Staten toonde aan dat patiënten gemiddeld 8 à 9 uur per jaar (met maxima tot 20 uur per jaar) spenderen aan het vastleggen en organiseren van medische afspraken. De studie toonde eveneens aan dat het aantal uur dat men aan afspraken spendeert negatief correleert met *health-related quality of life scores* (19).

> Door de grote variabiliteit van de symptomen en de vele organen die door de ziekte getroffen kunnen worden, gebeurt de opvolging van patiënten met TSC bij voorkeur door een multidisciplinair team met expertise in TSC.

Coördinatie van zorg, opvolging en behandeling met afstemming tussen de verschillende TSC-teamleden is daarom essentieel

voor de kwaliteit van die zorg en voor de levenskwaliteit van de TSC-patiënt. Transitie op de overgang van adolescentie naar volwassen leeftijd met accent op warme en grondige overdracht is eveneens een cruciaal punt in de opvolging van TSC-patiënten. Op kinderleeftijd ligt de nadruk in de opvolging heel vaak op het behandelen van epilepsie, ondersteuning bieden rond diverse aspecten van TAND, en het behandelen van de huidletsels. De renale problemen treden pas later op. Goede opvolging van nierfunctie en bloeddruk, en regelmatige renale beeldvorming vanaf de adolescentie kunnen echter een belangrijke bijdrage vormen voor het vrijwaren van de nierfunctie op latere leeftijd. Op volwassen leeftijd ligt het accent in opvolging vooral op renale en longproblemen. Toch is er in het dagelijks leven vaak ook een grote nood aan begeleiding en ondersteuning rond gezinsplanning, zelfstandig wonen, werk en uiteenlopende aspecten van TAND. Het is dan ook erg belangrijk geen enkele van deze uiteenlopende aspecten uit het oog te verliezen. De patiënt moet ook op alle vlakken de nodige ondersteuning en begeleiding krijgen vanuit een gespecialiseerd multidisciplinair team bestaande uit een (kinder)neuroloog, een (kinder)nefroloog, een uroloog, een pneumoloog, een (kinder-) oftalmoloog, een kindercardioloog en een dermatoloog. Een ervaren TSC-centrum en de organisatie van transitieraadplegingen zijn erg belangrijk voor opvolging van TSC-patiënten. Dit laat bovendien toe deze patiënten adequaat te includeren in klinische studies en internationale registers.

Toekomstperspectieven

Ondanks de recente (r)evolutie in aanpak en behandeling van TSC sinds de introductie van de mTOR-inhibitoren, blijven nog heel wat vragen onbeantwoord. Welke patiënten hebben het meest baat bij een behandeling met mTOR-inhibitoren? Wat is de optimale behandelingsduur? Wat is het ideale startmoment voor behandeling? Hoe groot is het risico op morbiditeit bij stoppen van mTOR-inhibitoren? Het belangrijkste openstaande vraagstuk is ongetwijfeld de vraag of vroegtijdige behandeling met mTOR-inhibitoren het verloop van de ziekte op lange termijn kan beïnvloeden door het ontstaan van nieuwe letsels te voorkomen.

Doordat behandeling met mTOR-inhibitoren de TSC-geassocieerde tumoren doet afnemen in volume, maar niet doet verdwijnen, richten heel wat onderzoekers zich ook op het ontwikkelen van alternatieve behandelingen die geïsoleerd of in combinatie met mTOR-inhibitoren de letsels zouden kunnen doen verdwijnen.

De prioriteiten voor verder TSC-onderzoek op Belgisch niveau worden momenteel in kaart gebracht aan de hand van een *multi-stakeholder dialogue* onder de vleugels van de Koning Boudewijnstichting en in samenwerking met Be-TSC. Verwacht wordt dat de enorme synergie tussen patiëntorganisaties, artsen, wetenschappers en farmaceutische bedrijven betrokken bij TSC aanleiding zal geven tot een verdere evolutie van de behandeling en begeleiding van TSC in de loop van de komende jaren.

Referenties

1. O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. Lancet 1998;351(9114):1490.
2. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. The Lancet. Neurology 2015;14(7):733-45
3. Sadowski K, Kotulska K, Jozwiak S. Management of side effects of mTOR inhibitors in tuberous sclerosis patients. Pharmacological reports: PR 2016;68(3):536-42.
4. Roth J, Roach ES, Bartels U, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. Pediatric neurology 2013;49(6):439-44 .
5. de Ribaupierre S, Dorfmuller G, Bulteau C, et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? Neurosurgery 2007;60(1):83-89; discussion 89-90.
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 2013;381(9861):125-32.
7. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex: 2-year open-label extension of the randomised EXIST-1 study. The Lancet. Oncology 2014;15(13):1513-20.
8. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Long-Term Use of Everolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Final Results from the EXIST-1 Study. PloS one 2016;11(6):e0158476.
9. French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2016.
10. Curatolo P, Jozwiak S, Nabbout R. SEGA TSCCMf, Epilepsy M. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society 2012;16(6):582-6.
11. Jozwiak S, Kotulska K, Domanska-Pakiela D, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society 2011;15(5):424-31.
12. Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. Epilepsia 2007;48(8):1477-84.
13. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. Pediatric neurology 2015;52(1):25-35.
14. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2016;31(1):111-9.
15. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. The New England journal of medicine 2008;358(2):140-51.
16. Johnson SR. The ERS guidelines for LAM: trying a rationale approach to a rare disease. Respiratory medicine 2010;104 Suppl 1:S33-41.
17. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. American journal of respiratory and critical care medicine 2016;194(6):748-61.
18. Tyburczy ME, Wang JA, Li S, et al. Sun exposure causes somatic second-hit mutations and angiofibroma development in tuberous sclerosis complex. Human molecular genetics 2014;23(8):2023-9.
19. Rentz AM, Skalicky AM, Liu Z,et al. Tuberous sclerosis complex: a survey of health care resource use and health burden. Pediatric neurology 2015;52(4):435-41.
20. Krueger DA, Northrup H. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatric neurology 2013;49(4):255-65.