



In Kooperation mit:
BAYERISCHE
LANDESÄRZTEKAMMER



Tuberöse-Sklerose-Komplex: Praktische Tipps

G. Koukou¹, S. Lehmann², J.-U. Schlump³

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Evangelisches Krankenhaus Oberhausen;

²Essen;

³Abteilung für Pädiatrie, Zentrum für
Neuromedizin, Gemeinschaftskrankenhaus
Herdecke

■ Einleitung

Die Tuberöse Sklerose (TSC) gehört zu den neurokutanen Syndromen mit einer weltweiten Inzidenz von ca. 1 pro 6.000 bis 10.000 betroffenen Personen [1]. Die Diagnose wird klinisch über die Gomez-Kriterien [1] oder genetisch gestellt. Das Syndrom ist für seine multisystemischen Manifestationen bekannt. Aufgrund von Mutationen in den Tumorsuppressorgenen *TSC1* oder *TSC2* (*Tipp: ca. 15 % der Patienten sind TSC1- und TSC2-negativ* [2]) kommt es zu einer unkontrollierten Aktivierung des mTOR(mammalian Target of Rapamycin)-Pathways. Dies führt zu verschiedenen Lebenszeitpunkten u.a. zur Entwicklung von gutartigen Tumoren in verschiedenen Organsystemen. Somit benötigen TSC-Patienten einen lebenslangen Fahrplan, geführt durch ein multiprofessionelles Team, nicht nur für die Erstdiagnose, sondern auch für das Follow-up und die Therapie.

In der Literatur existieren bereits viele Übersichtsarbeiten zu diesem Erkrankungsbild. Ziel dieses Manuskriptes ist es, die wichtigsten klinischen Aspekte herauszuarbeiten und praktische Tipps für die Versorgung von TSC-Patienten zu geben (► Tab. 1).

■ BNS-Anfälle und Epilepsie

BNS-Anfälle (Blitz-, Nick- und Salaam; engl. »infantile spasms«) und das West-Syndrom bezeichnen in Deutschland das gleiche Krankheitsbild. Häufig sind es die ersten Symptome, die Eltern TSC-kranker Kinder zum Kinderarzt führen. Das typische Manifestationsalter ist das erste Lebensjahr und bei 10–25 % dieser Säuglinge wird TSC diagnostiziert [3].

Wichtig für die Diagnose der BNS-Anfälle ist die Darstellung einer Hypsarrythmie im EEG (Elektroenzephalographie) (*Tipp: Nicht selten kann die Hypsarrhythmie im Wachen fehlen, wichtig ist daher auch die Ableitung im Schlaf*). Das Fehlen einer Hypsarrythmie schließt allerdings die Diagnose nicht aus. Solche epileptischen Anfälle können bereits intrauterin als monotone rhythmische Fetusbewegungen auftreten [4].

Tuberöse Sklerose – Everolimus – West-Syndrom

pädiatrische praxis 93, 1–7 (2019)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

Hauptkriterien

1. Hypomelanotische Maculae (≥ 3 , mind. 5 mm)
2. Angiofibrome (≥ 3) oder fibröser Stirnplaque
3. Unguale Fibrome (≥ 2)
4. Shagreen-Fleck
5. Multiple retinale Hamartome
6. Kortikale Dysplasien*
7. Subependymale Knötchen
8. Subependymale Riesenzellastrozytome
9. Kardiale Rhabdomyome
10. Lymphangiomeleiomyomatosis (LAM)**
11. Renale Angiomyolipome (≥ 2)***

Nebenkriterien

1. Konfertiläsionen
2. Zahnschmelzgrübchen (> 3)
3. Intraorale Fibrome (≥ 2)
4. Retinale achromatische Flecken
5. Multiple renale Zysten
6. Nichtretinale Hamartome

Definitive Diagnose: 2 Hauptkriterien oder 1 Hauptkriterium plus ≥ 2 Nebenkriterien

Verdacht auf TSC: 1 Hauptkriterium oder ≥ 2 Nebenkriterien

* einschließlich Tubera und radiale zerebrale Migrationslinien in der weißen Substanz

** bei einer Kombination der 2 Hauptkriterien (LAM+AML) ist die Diagnose nicht definitiv

*** Leber oder andere Organe betroffen

Tab. 1 | Klinische Kriterien für die Diagnose einer TSC

Aufgrund der erheblichen Auswirkungen auf die Entwicklung der betroffenen Kinder ist mit der Feststellung der Diagnose der zeitnahe Beginn einer leitliniengerechten Therapie [5] von großer Bedeutung.

Das Medikament der ersten Wahl bei TSC-Patienten mit BNS-Anfällen ist Vigabatrin, welches nicht nur antiepileptisch wirkt, sondern auch als

Hemmer des mTOR-Pathways [3, 5, 6] (Tipps: Eine weitere, möglicherweise potentere Therapiekombination ist Vigabatrin mit einem Steroid [7]. Durch die Supplementierung von Taurin ist eine mögliche retinale Toxizität durch Vigabatrin [1] eventuell zu reduzieren [8]).

Eine Epilepsie entwickeln ca. 75–90% der TSC-Patienten [9]. Gemäß der Internationalen Liga gegen Epilepsie spricht man von einer therapieresistenten Epilepsie, wenn zwei adäquate Therapieversuche mit einem für das Epilepsiesyndrom zutreffend ausgewählten Antiepileptikum versagen (Tipp: bei TSC-Patienten wird in diesem Fall frühzeitig eine epilepsiechirurgische Abklärung empfohlen [10]).

Viel ist bezüglich der Behandlung und des Monitorings bei TSC-Patienten im Wandel [11], daher sollte eine adäquate und frühe neuropädiatrische Versorgung der Patienten gewährleistet werden.

■ Subependymale Riesenzellastrozytome

Die subependymalen Riesenzellastrozytome (SEGA) gehören zu den ersten und häufigsten Manifestationen, die im Säuglingsalter, aber auch pränatal diagnostiziert werden [12]. Es handelt sich hierbei um langsam wachsende, gutartige Tumoren an einer vulnerablen Lokalisation im Gehirn, nämlich dem Foramen Monroi mit konsekutivem Risiko der Entwicklung eines Hydrozephalus.

Wenn kein chirurgischer Eingriff indiziert ist, dann kann eine Therapie mit Everolimus empfohlen werden [1]. Bei akut symptomatischen Kindern ist ein neurochirurgischer Eingriff Therapie der ersten Wahl.

Generell wird eine cranielle MRT-Kontrolle alle ein bis drei Jahre empfohlen [13].

■ Herz

Kardiale Rhabdomyome treten bei bis zu 50% in Neonaten mit TSC auf [3]. Bei einem pränatal

oder neonatal festgestellten Rhabdomyom handelt sich bis zum Beweis des Gegenteils um eine tuberöse Sklerose [14] (*Tipp: Nur selten führen sie zu einer Obstruktion des Ausflusstraktes des Herzens, ein kardiochirurgisches Eingreifen ist meist nicht notwendig [15]*). Eine Arrythmie, welche bis zu einer malignen Arrythmie führen kann, tritt häufig bei TSC-Patienten im Erwachsenenalter mit einem bestehenden Rhabdomyom auf (*Tipp: In den meisten Fällen bilden sich sowohl die Herzrhythmusstörungen als auch die Rhabdomyome, mit oder ohne Therapie, zurück [16]*).

Generell wird eine Echokardiographie alle ein bis drei Jahre empfohlen [13].

■ TAND

Der Begriff TAND (Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders) wurde 2012 im TSC International Konsensus Conference zum ersten Mal dargelegt [17].

Die häufigsten neuropsychiatrischen Manifestationen im Kindesalter sind Autismus, Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen (ADHS) [18]. In der Pubertät und im Erwachsenenalter können auch Angststörungen, depressive Stimmung und Psychosen auftreten. Der IQ-Score ist bei 44,4% der Patienten normal, die Mehrzahl der TSC-Patienten entwickelt allerdings eine geistige Behinderung, von einer milden (28,1%), moderaten (15,1%) bis zur einer schwer ausgeprägten (9,3%) [18].

Eine jährliche neuropsychiatrische Beurteilung wird empfohlen und zielt auf eine frühzeitige Diagnosestellung und Behandlung einer neuropsychiatrischen Erkrankung ab. Dafür wurde ein Fragenbogen erstellt (TAND-Checkliste) [17] (*Tipp: Die TAND-Checkliste kann hier heruntergeladen werden: <https://www.tsalliance.org/>*).

Generell wird ein jährliches Screening empfohlen [13].

■ Haut

White Spots sind ein klassisches Merkmal der TSC. Für die Feststellung ist in einigen Fällen die Nutzung der Wood-Lampe (Wellenlänge 360 nm) notwendig [19] (*Tipp: Wichtig ist, dass die White Spots nicht mit einer Vitiligo verwechselt werden. White Spots sind häufig angeboren oder treten bis zum ersten Lebensjahr auf [19], im Gegensatz zur Vitiligo, welche in den meisten Fällen vom vierten bis achten Lebensjahr auftritt [20]*).

Noch eine typische Manifestation sind die fazi- alen Angiofibrome, welche v. a. in der Pubertät, aber auch im Kindesalter erscheinen können. Das Auftreten der Angiofibrome in dieser Phase kann eine zusätzliche psychische Belastung für jugendliche Patienten darstellen, da die ästhe- tische Komponente in den Vordergrund rückt. In der Regel nehmen sie in der Pubertät und im Erwachsenenalter an Größe zu (*Tipp: Angiofibrome haben ein Akne-ähnliches Bild. Die periorale Ausparung hilft bei der Unterscheidung*). Pati- enten, die mit Everolimus therapiert werden, zeigen eine deutliche Besserung des Lokalbe- fundes. Zusätzlich kann eine lokale Therapie mit Rapamycin-Salbe zum Einsatz kommen.

Generell wird eine vollständige dermatologische Untersuchung jährlich empfohlen [13].

■ Nieren

Angiomyolipome sind multiple und meist bila- terale Tumoren der Nieren, die häufig ab der Pubertät auftreten. Sie tragen erheblich zur spezifischen Morbidität und Mortalität der TSC bei, da Blutungen das wesentliche klinische Problem darstellen (*Tipp: Bei TSC-Patienten mit Bauchschmerzen und klinischem Bild eines akuten Abdomens immer an eine Angiomyolipomblutung denken!*).

Generell wird eine MRT-Abdomen-Kontrolle alle ein bis drei Jahre empfohlen [13].

■ Lunge

Eine sehr seltene, aber wichtige Manifestationsform der TSC im Erwachsenenalter ist die Lymphangiomyomatose (LAM) der Lunge. Das weibliche Geschlecht [21], die Mutation im *TSC2*-Gen und die östrogenhaltige Pille sind mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer LAM (*Tipp: Rauchen als auch östrogenhaltige Pillen sollten vermieden werden*).

Generell wird eine hochauflösende CT-Thoraxuntersuchung für alle asymptomatischen Risikopatienten für eine LAM alle fünf bis zehn Jahre empfohlen [13].

■ Genetische Beratung

Aufgrund der ausgesprochen großen intrafamiliären Variabilität und wechselnder klinischer Expressivität [15] kommt einer intrafamiliären genetischen Beratung und Testung bei Verwandten ersten Grades eine entscheidende Bedeutung zu (*Tipp: Patienten mit TSC1-Mutation sind in der Regel klinisch weniger stark betroffen als solche mit TSC2-Mutation*).

■ Therapie

TSC ist nicht nur eine Multisystemerkrankung, sie benötigt auch einen multisystemischen Umgang. Für die ersten 18 Lebensjahre ist eine gute Begleitung der Familie, u. a. mit sozialmedizinischer Beratung, Hilfsmittelversorgung, Verordnung der angemessenen Therapiemaßnahmen etc. erforderlich. Nach dem 18. Lebensjahr ist eine gute Transition in die Erwachsenenwelt notwendig, medizinisch wie sozial.

Zudem ist es wichtig zu wissen, dass für die TSC spezialisierte Behandlungszentren existieren sowie mit dem »Tuberöse Sklerose Deutschland e. V.« eine sehr lebendige Selbsthilfegruppe.

Medikamentös bringt die tägliche orale Einnahme von Everolimus Hoffnung in die Therapie der Patienten mit TSC. Der Wirkstoff agiert als

mTOR-Hemmer, womit eine ursächliche Therapie erfolgt. Es erfolgten drei große Wirksamkeitsstudien (EXIST 1–3) und die Zulassungen für TSC-Kinder mit SEGA aller Altersstufen, die eine therapeutische Maßnahme benötigen, für die aber ein chirurgischer Eingriff nicht angemessen ist, sowie für TSC-Kinder ab dem zweiten Lebensjahr mit refraktären partiellen Krampfanfällen. Aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaften sind Stomatiden eine häufigere Nebenwirkung und bei Infektionen mit Temperaturen $>38,3^{\circ}\text{C}$ sollte die Behandlung pausiert werden. Insgesamt stellt die Therapie eine sichere Therapie dar [22] (*Tipp: Alle nach STIKO empfohlenen Lebendimpfungen sollten vor Beginn mit Everolimus durchgeführt worden sein. Vor und nach Totimpfungen sollte die Therapie pausiert werden*).

■ Probleme mit TSC aus der Sicht einer Mutter mit betroffener zehnjähriger Tochter

Der Alltag mit unserer TSC-betroffenen, schwerbehinderten Tochter gestaltet sich aufgrund der häufigen epileptischen Anfälle, der zahlreichen Verhaltensauffälligkeiten, bedingt durch den Autismus (z. B. Wutanfälle beim Einkaufen, Aufzug fahren, Bus fahren u. v. m.) und umfangreicher bürokratischer Hürden (z. B. Hilfsmittelversorgung) deutlich anders als der Alltag mit gesunden Kindern. Diese Situation ist eine große psychische Belastung für unsere gesamte Familie. Um uns von dieser erholen zu können, nutzen wir die Möglichkeit der Entlastungspflege in einem Kinder- und Jugendhospiz im Rahmen von grundsätzlich 28 Tagen im Jahr. Entgegen der allgemeinen Erwartung, dass in dieser Einrichtung der Alltag ausschließlich vom Sterben der Kinder und Jugendlichen geprägt ist, steht hier vor allem das Leben im Zentrum des Alltags. Wir lachen dort viel, tauschen Erfahrungen aus, unterstützen uns gegenseitig und geben einander Halt.

Neben den vorstehenden alltäglichen Problemen finden Sie im Folgenden weitere Hürden, die uns bislang auf unserem Lebensweg begegnet sind oder zukünftig noch begegnen könnten:

Ich sehe eine große Herausforderung in der Transition, da im Gegensatz zur koordinativen Betreuung durch den Neuropädiater in der Kinder- und Jugendmedizin, in der Erwachsenenmedizin ein zentraler fachkundiger Koordinator für die einzelnen medizinischen Fachgebiete fehlt [23].

Schwerbetroffene weibliche Patientinnen wären nicht in der Lage, selbst für ein leibliches Kind zu sorgen. Dementsprechend sehen Wohnheimaufnahmeverträge eine Pflicht zur Empfängnisverhütung für weibliche Bewohner vor. Eine zuverlässige Verhütungsmethode ist daher zwingend erforderlich. Problematisch ist, dass davon auszugehen ist, dass die Einnahme von Everolimus die Wirksamkeit sämtlicher hormoneller Verhütungsmittel stark reduziert. Die Nutzung einer Kupferspirale ist wenig sinnvoll, da das wiederkehrende Einsetzen der Spirale bei einem schwerbehinderten Betroffenen grundsätzlich eine Vollnarkose erfordert. Rechtlich ist es in Deutschland nahezu unmöglich eine Sterilisation der Patientin zu erwirken, da die Rechtslage auf die Einsichtsfähigkeit des Patienten abstellt. Fehlt die Einsichtsfähigkeit, so ist auch im gerichtlichen Verfahren die Sterilisation kaum zu erstreiten. Möglicherweise wäre die Unterstützung der Angehörigen durch eine ärztliche Beurteilung der Notwendigkeit einer Sterilisation hilfreich.

Der Informationsstand vieler Fachärzte hinsichtlich TSC ist häufig nicht aktuell. Den Betroffenen und Angehörigen ist selbstverständlich bewusst, dass es neben TSC noch zahlreiche weitere Erkrankungen gibt und ein Facharzt nicht für jedes Erkrankungsbild vollumfassend informiert sein kann. Dennoch ist es für die Betroffenen von entscheidender Bedeutung, dass regelmäßige Fortbildungen besucht werden und sich in Fachliteratur eingelesen wird. Des Weiteren ist es völlig verständlich, dass ein Arzt nicht sofort auf jede erkrankungsspezifische Frage eine adäquate Antwort geben kann. Wünschenswert für die Betroffenen wäre es, dass der Arzt sich in Ruhe einliest und sich anschließend bei dem Betroffenen meldet.

Einige gesunde Geschwisterkinder sind überfordert mit der Erkrankung und Behinderung des Geschwisterkindes. Manche haben sogar auf-

grund möglicher ausgeprägter Verhaltensauffälligkeiten und Aggressionen Angst vor ihrem/ihrer erkrankten Bruder/Schwester. Zusätzlich ist vielen Betroffenen die häufig mit der Erkrankung einhergehende Behinderung nicht anzusehen. Daraus ergibt sich im Alltag oft Unverständnis der Mitmenschen, für etwaiges sozial inadäquates Verhalten der Betroffenen. Das biologische Alter entspricht bei vielen Betroffenen nicht dem psychologischen Alter. Dies kann zu einer großen psychischen Belastung innerhalb der Familie führen. Hier wäre ggf. z. B. das Angebot einer Kur oder psychologischer Hilfen für die Familien/gesunden Geschwisterkinder hilfreich.

Aufgrund des Pflegepersonalmangels können viele Angehörige von Betroffenen oder Betroffene die durch die Pflegekassen und den Staat zur Verfügung gestellten Unterstützungsleistungen nicht abrufen.

Der Besuch einer Regelschule eines schwerbehinderten betroffenen Kindes im Rahmen der Inklusion kann viele Probleme für alle Beteiligten mit sich bringen. Die Regelschullehrer sind häufig für diese Thematik nicht ausreichend ausgebildet. Dies führt zu Überforderung von Lehrern, gesunden Mitschülern und auch vom betroffenen Kind selbst. Hier müsste aus meiner Sicht in erster Linie die entsprechende Ausbildung der Regelschullehrer angestrebt werden. Zusätzlich denkbar wäre jedoch z. B. ein Informationsangebot für Schüler und Eltern zur Schulzeit, um auf die konkreten Fragen einzugehen. Dies könnte auch durch eine entsprechend von Ärzten geschulte Person erfolgen.

Ich bin guter Hoffnung, dass wir die Möglichkeit haben, TSC insgesamt bekannter zu machen und uns gegenseitig zu unterstützen. Dafür sollten wir uns gemeinschaftlich stark machen.

■ Zusammenfassung

Die Aufgabe des niedergelassenen Kinderarztes ist es, zunächst die ersten klinischen Zeichen einer TSC zu erkennen und über die unterschiedlichen klinischen Manifestationszeitpunkte informiert zu sein (► Abb. 1). Das Follow-up und

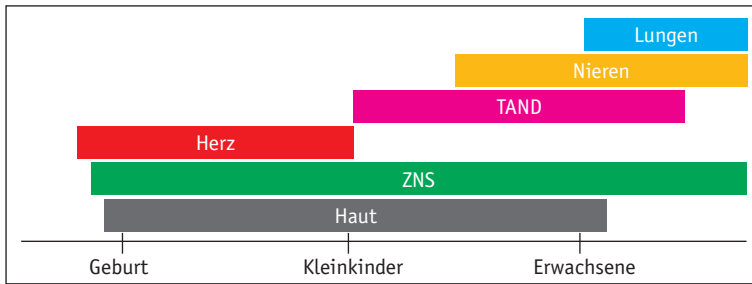


Abb. 1 | Chronischer Verlauf der klinischen Manifestationen je nach Organsystem

die Therapie sollten aufgrund der multisystemischen Manifestationen der Erkrankung durch ein multidisziplinäres Team erfolgen. So wie die Erkrankung einen Fahrplan hat, so benötigt der behandelnde Arzt ebenfalls einen solchen [1]!

Koukou G, Lehmann S, Schlump JU:
Tuberous Sclerosis Complex: Practical Tips

Summary: One of the roles of the paediatrician today, is not only to be able to recognize the first clinical symptoms of TSC, but also to be informed of the different clinical manifestations which may occur in different age groups. Because of the multiple organ manifestations of TSC, the follow up and the therapeutic approach of these patients should be planned and performed by a multidisciplinary team.

Keywords: tuberous sclerosis – Everolimus – infantile spasms

Literatur

1. Northrup H, Kruger D; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49(4): 243–254.
2. Qin W, Kozlowski P, Taillon BE, Bouffard P, Holmes AJ, Janne P et al. Ultra deep sequencing detects a low rate of

mosaic mutations in tuberous sclerosis complex. *Hum Genet* 2010; 127: 573–582.

3. Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr Ann* 2017; 46(4): e166–e171.
4. Hertzberg C, Martin P. Der Tuberöse Sklerose Komplex. Bremen: UNI MED; 2013.
5. Gesellschaft für Neuropädiatrie: Therapie der Blitz-Nick Salaam Epilepsie (West Syndrom). (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-022.html>).
6. Zhang B, McDaniel SS, Rensing NR, Wong M. Vigabatrin inhibits seizures and mTOR pathway activation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *PLoS One* 2013; 8(2): e57445.
7. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol* 2017; 16(1): 33–42.
8. Tao Y, Yang J, Ma Z, Yan Z, Liu C, Ma J et al. The Vigabatrin Induced Retinal Toxicity is Associated with Photopic Exposure and Taurine Deficiency: An In Vivo Study. *Cell Physiol Biochem* 2016; 40(5): 831–846.
9. Saxena A, Sampson JR. Epilepsy in Tuberous Sclerosis: Phenotypes, Mechanisms, and Treatments. *Semin Neurol* 2015; 35(3): 269–276. doi: 10.1055/s-0035-1552616.
10. Ostrowsky-Coste K, Neal A, Guenet M, Ryvlin P, Bouvard S, Bourdillon P et al. Resective surgery in tuberous Sclerosis complex, from Penfield to 2018: A critical review. *Rev Neurol (Paris)* 2019; 175(3): 163–182.
11. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, Aronica E, Ferreira JC, Feucht M et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22(5): 738–748.
12. Dragoumi P, Callaghan FO, Zafeiriou DI. Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in the Fetus, *European Journal of*

Paediatric Neurology (2018), doi: 10.1016/j.ejpn.2018.08.005.

13. Darcy A, Krueger MD PhDa, 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. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255–265.

14. Davis PE, Filip-Dhima R, Sideridis G et al. Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infants. *Pediatrics* 2017; 140(6): e20164040. doi:10.1542/peds.2016-4040.

15. Kurlemann G, Knuf, M Tuberöse- Sklerose-Komplex. *Kinderärztliche Praxis* 2019; 90: 82–86.

16. Dhulipudi B, Bhakru S, Rajan S, Doraiswamy V, Koneti NR. Symptomatic improvement using everolimus in infants with cardiac rhabdomyoma. *Ann Pediatr Cardiol* 2019; 12(1): 45–48.

17. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, Hook D et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol* 2015; 52(1): 25–35.

18. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P et al. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(1): 157. doi: 10.1186/s13023-018-0901-8.

19. Ebrahimi-Fakhari D, Meyer S, Vogt T, Pfoehler C, Müller CSL. Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC). *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15(7): 695–700.

20. Taïeb A, Seneschal J, Mazereeuw-Hautier J. Special Considerations in Children with Vitiligo. *Dermatol Clin* 2017; 35(2): 229–233. doi: 10.1016/j.det.2016.11.011.

21. Roach ES. Applying the lessons of tuberous sclerosis: The 2015 Hower Award Lecture. *Pediatr Neurol* 2016; 63: 6–22.

22. Saffari A, Brösse I, Wiemer-Kruel A et al. Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age – a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 96. doi:10.1186/s13023-019-1077-6.

23. Bühren R, Friedrich D, Lyding S, Müller-Schlüter K, Pataraja E, Kretzschmar Ch et al. Tuberöse Sklerose – Interdisziplinäre Herausforderungen der Transition *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2013; 161(9).

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags kein Interessenkonflikt im Sinne der Empfehlung des International Committee of Medical Journal Editors bestand.



Dr. med. J.-U. Schlump
Abteilung für Pädiatrie, Zentrum für
Neuromedizin
Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke
Gerhard-Kienle-Weg 4
58313 Herdecke

j.schlump@gemeinschaftskrankenhaus.de