



Minireview

Eingereicht: 13.3.2017
 Angenommen: 21.4.2017
 Interessenkonflikt
 Keiner.

DOI: 10.1111/ddg.13264
 English online version on Wiley Online Library

Dermatologische Manifestationen der tuberösen Sklerose (TSC)

Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC)

**Daniel Ebrahimi-Fakhari¹,
 Sascha Meyer¹, Thomas Vogt¹,
 Claudia Pföhler², Cornelia
 Sigrid Lissi Müller²**

(1) Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Tuberöse Sklerose Zentrum Saarland, Universitätsklinikum des Saarlands, Homburg/Saar
 (2) Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum des Saarlands, Homburg/Saar

Zusammenfassung

Die tuberöse Sklerose (*tuberous sclerolosis complex*, TSC) ist eine genetische Multisystemerkrankung mit auffälliger Hautbeteiligung, die häufig in der frühen Kindheit eintritt. Zu den dermatologischen Manifestationen gehören faziale Angiofibrome, hypomelanotische Maculae, fibröse Stirnplaques, Shagreen-Fleck (*shagreen patches*) und ungleiche Fibrome. Die Internationale TSC-Konsensuskonferenz (*International TSC Consensus Conference*) von 2012 hat Leitlinien für die standardisierte Erstuntersuchung und die Nachsorge zur Verfügung gestellt. Sowohl für Kinder als auch für Erwachsene werden eine eingehende klinisch-dermatologische Untersuchung zum Zeitpunkt der Diagnose sowie eine jährliche Hautuntersuchung empfohlen. Das erstmalige Auftreten der dermatologischen Manifestationen ist offensichtlich altersabhängig. Allerdings müssen Dermatologen die klinischen Manifestationen auch über ihr eigenes Fachgebiet hinaus beurteilen. Durch Fortschritte in der Genetik und die Einführung von TORC1-Inhibitoren stehen neue, spezifische Therapieoptionen für TSC-Patienten mit Hautmanifestationen zur Verfügung. Im Allgemeinen wird bei symptomatischen, sich schnell entwickelnden, entstellenden oder behindernden Läsionen ein frühes Eingreifen empfohlen. Die Konsensus-Leitlinien empfehlen eine „der Läsion und dem klinischen Kontext angemessene Behandlung“ und schlagen die Anwendung chirurgischer Exzision, Lasertherapie oder topischer mTORC1-Inhibitoren vor. Topische mTORC1-Inhibitoren sind eine sinnvolle Option für TSC-assoziierte Hautläsionen, insbesondere bei medizinisch komplexen Patienten. Sie können nachfolgende chirurgische Eingriffe sowie dauerhafte Narbenbildung verhindern oder ihr Risiko verringern.

Summary

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a genetic multisystem disorder with prominent skin involvement that frequently occurs in early childhood. Dermatologic manifestations include facial angiofibromas, hypomelanotic macules, fibrous cephalic plaques, shagreen patches, and unequal fibromas. The International TSC Consensus Conference in 2012 provided guidelines for standardized baseline evaluation and follow-up. Detailed clinical dermatological evaluation at the time of diagnosis and annual skin examination is recommended for both pediatric and adult populations. The onset of dermatological manifestations is clearly age-related. However, dermatologists also have to assess for clinical manifestations beyond their own specialty. With advances in genetics and the advent of mTORC1 inhibitors, new specific therapeutic options have become available for TSC patients with skin manifestations. Early intervention

is commonly recommended for symptomatic, rapidly evolving, disfiguring, or debilitating lesions. The consensus guidelines recommend “treatment as appropriate for the lesion and clinical context” and suggest the use of surgical excision, laser therapy, or topical mTORC1 inhibitors. Topical mTORC1 inhibitors present a useful option for TSC-associated skin lesions, particularly in medically complex patients. They may prevent or reduce the risks of subsequent surgeries and permanent scarring.

Einleitung

Die tuberöse Sklerose (TSC) ist eine genetische Multisystemerkrankung, die mit einer Häufigkeit von 1 : 5 800 bis 1 : 12 300 Geburten auftritt [1, 2]. Sie hat eine geschätzte Prävalenz von 6,8–12,4/100 000 [3] und ist unter ethnischen Gruppen sowie beiden Geschlechtern gleichmäßig verteilt [4]. Die ersten Beschreibungen der Erkrankung stammen aus dem 19. Jahrhundert, als *von Recklinghausen* und später *Bourneville* pathologische Schlüsselbefunde bei einer kleinen Anzahl betroffener Personen dokumentierten [5, 6]. Der britische Dermatologe *Pringle* beschrieb das *kongenitale Adenoma sebaceum* als Gesichtsläsionen, die häufig bei Patienten mit geistiger Behinderung auftraten, und verknüpfte so die dermatologischen Symptome mit den kognitiven Defekten wie sie bei TSC-Patienten auftreten [7]. Später schlug der deutsche Kinderneurologe *Vogt* eine diagnostische Triade bestehend aus epileptischen Anfällen, geistiger Behinderung und fazialen Angiofibromen vor [8]. Vogts Triade definierte das klinische Spektrum der TSC über die nächsten 60 Jahre, bis *Gómez* eine Monographie veröffentlichte, in der erstmals das gesamte klinische Spektrum der TSC beschrieben wurde [9]. Die häufigsten nicht-dermatologischen Manifestationen betreffen das zentrale Nervensystem, das Herz, die Nieren, die Lungen und, weniger häufig, andere Bauchorgane sowie Retina, Gingiva und Knochen [2, 10]. Penetranz und Ausprägung sind hochvariabel und reichen von leichten dermatologischen Symptomen mit normaler Lebenserwartung bis zu anhaltender Epilepsie und schwerer geistiger Behinderung. Hauptmerkmal der Erkrankung sind gutartige Hamartome. Sie können sich in jedem der zuvor genannten Organe entwickeln und unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Anzahl, Verteilung und Größe. Die Entdeckung der genetischen Ursache der TSC hat es in den letzten Jahren ermöglicht, die molekularbiologischen Grundlagen vieler Krankheitssymptome detailliert darzustellen und bietet – erstmals – die Möglichkeit einer gezielten Therapie, die nicht nur die Symptome lindert sondern letztendlich einige der am stärksten behindernden Manifestationen verhindern oder umkehren könnte.

Ziel dieses Reviews ist es, die dermatologischen Manifestationen des TSC kurz zu erläutern und einen Überblick über die aktuelle diagnostische und therapeutische

Vorgehensweise zu vermitteln, wobei TSC-bedingte Hautläsionen besonders hervorgehoben werden.

Pathophysiologie und Genetik

Obwohl die TSC autosomal-dominant vererbt wird, treten 70 % der Fälle aufgrund sporadischer Mutationen auf. Grundlegende Ursache der TSC sind Funktionsverlust-Mutationen in den Genen *TSC1* oder *TSC2*. *TSC1* auf Chromosom 9q34 und *TSC2* auf Chromosom 16p13 sowie ihre jeweiligen Proteinprodukte (Tsc1 oder Hamartin und Tsc2 oder Tuberin) sind wesentliche Regulatoren des mTORC1- (*mechanistic target of rapamycin complex 1*) Wegs [10]. Als zentraler Signalweg kontrolliert der mTORC1-Weg Zellwachstum, Stoffwechsel und Autophagie [11]. Eine mittels genetischer Analyse entdeckte pathogene Mutation in *TSC1* oder *TSC2* stellt ein gesondertes Diagnosekriterium dar und reicht ungeachtet der klinischen Befunde für eine definitive Diagnose aus [12]. Die zahlreichen identifizierten Mutationen sind in der *Tuberous Sclerosis Complex Variation Database* (www.lovd.nl/TSC1, www.lovd.nl/TSC2) zusammengefasst. Allerdings schließt ein negativer Gentest eine TSC nicht aus, da bei einem erheblichen Teil der Patienten (~10–15 %) mit konventionellen Gentests keine Mutation in *TSC1* oder *TSC2* identifiziert werden kann [12]. Erstaunlicherweise können bei 85 % der NMI- (*no mutation identified*, keine Mutation identifiziert) Patienten Mutationen mittels Hochdurchsatzsequenzierung nachgewiesen werden (meist in Introns oder in Mosaikform) [13].

Klinische Diagnosekriterien

Wie in Tabelle 1 gezeigt, werden die Diagnosekriterien in Haupt- und Nebenmerkmale eingeteilt. Das Auftreten von zwei Hauptmerkmalen oder einem Hauptmerkmal mit \geq zwei Nebenmerkmalen bestätigt die klinische Diagnose einer TSC endgültig. Eine mögliche Diagnose wird entweder durch ein Hauptmerkmal oder \geq zwei Nebenmerkmale definiert [12]. Die Vielfältigkeit der möglichen Organbeteiligungen unterstreicht die Tatsache, dass es sich bei der TSC um eine multidisziplinäre Erkrankung handelt. Diesbezüglich müssen Dermatologen über ihr eigenes Fachgebiet hinaus nach klinischen Manifestationen Ausschau halten.

Tabelle 1 Diagnosekriterien gemäß der Internationalen Tuberöse Sklerose Konsensuskonferenz [12].

Definitive Diagnose: Zwei Hauptmerkmale oder ein Hauptmerkmal mit \geq zwei Nebenmerkmalen		
Mögliche Diagnose: Entweder ein Hauptmerkmal oder \geq zwei Nebenmerkmale		
Dermatologie / Zahnmedizin	Hauptmerkmal: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Hypomelanotische Maculae ($n \geq 3$, Durchmesser ≥ 5 mm) ▶ Angiofibrome ($n \geq 3$) oder fibröser Stirnplaque ▶ Unguale Fibrome ($n \geq 2$) ▶ Shagreen-Fleck 	Nebenmerkmale: <ul style="list-style-type: none"> ▶ „Konfetti“-Hautläsionen ▶ Zahnschmelzgrübchen ($n > 3$) ▶ Intraorale Fibrome ($n \geq 2$)
Neurologie	Hauptmerkmal: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Kortikale Dysplasien (einschließlich Tubera und radiale zerebrale Migrationslinien in der weißen Substanz) ▶ Subependymale Noduli (SEN) ▶ Subependymales Riesenzellastrozytom (SEGA) 	
Ophthalmologie	Hauptmerkmal: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Multiple Hamartome der Retina 	Nebenmerkmal: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Achromatischer Retinafleck
Kardiologie	Hauptmerkmal: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Kardiales Rhabdomyom 	
Pneumologie	Hauptmerkmal: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Lymphangioleiomyomatose (LAM)¹ 	
Nephrologie	Hauptmerkmal: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Angiomyolipome ($n \geq 2$)^{1,2} 	Nebenmerkmal: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Multiple Nierenzysten
Andere Organe		Nebenmerkmal: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Nichtrenale Hamartome
Genetik	Die Identifikation einer pathogenen Mutation in entweder <i>TSC1</i> oder <i>TSC2</i> ³ in DNA aus normalem Gewebe reicht für eine definitive Diagnose aus.	

¹Bei einer Kombination der zwei klinischen Hauptmerkmale (Lymphangioleiomyomatose und Angiomyolipome) ohne weitere Merkmale sind die Kriterien für eine definitive Diagnose nicht erfüllt.

²Die anatomische Lokalisation kann die Leber oder andere Organsysteme einschließen.

³Eine pathogene Mutation ist als Mutation definiert, die die Funktion der *TSC1*- oder *TSC2*-Proteine deutlich inaktiviert beziehungsweise die Proteinsynthese verhindert oder es ist eine „Missense“-Mutation, deren Wirkung auf die Proteinfunktion durch eine funktionale Beurteilung ermittelt worden ist (www.lovd.nl/TSC1, www.lovd.nl/TSC2).

Dermatologische Manifestationen

Da die dermatologischen Manifestationen bei Säuglingen oder in der frühen Kindheit auftreten können, führen sie häufig zu einer Erstuntersuchung hinsichtlich einer TSC. Nahezu jeder TSC-betroffene Patient hat Haut- oder Zahnbefunde [12]. Dies unterstreicht die Relevanz einer eingehenden dermatologischen Untersuchung zur Entdeckung von Hautveränderungen für eine frühe Diagnose, insbesondere bei Familienmitgliedern oder Personen mit Verdacht auf TSC. Das erstmalige Auftreten der dermatologischen Manifestation ist offenbar altersabhängig (Abbildung 1a) [14–16].

Die wesentlichen dermatologischen Manifestationen bei TSC-Patienten umfassen hypomelanotische Maculae (Eschenlaubflecken), faziale Angiofibrome, Shagreen-Fleck

und unguale Fibrome (Abbildung 2). Im Allgemeinen rufen diese Läsionen keine schweren medizinischen Komplikationen hervor. Wenn sie auffällig sind, können sie jedoch entstellend sein. Sie verursachen daher häufig schwere psychologische Probleme bei TSC-Patienten und ihren Familien [17]. Es gibt eine Vielzahl von Differentialdiagnosen hinsichtlich der Hautveränderungen. Diese umfassen Vitiligo, das Alezzandrini-Syndrom, das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, Sklerodermie und andere Autoimmunerkrankungen, das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom sowie die multiple endokrine Neoplasie Typ 1.

Hypomelanotische Maculae

Hypomelanotische Maculae (Eschenlaubflecken) werden bei etwa 90 % der TSC-Patienten beobachtet. Sie erscheinen

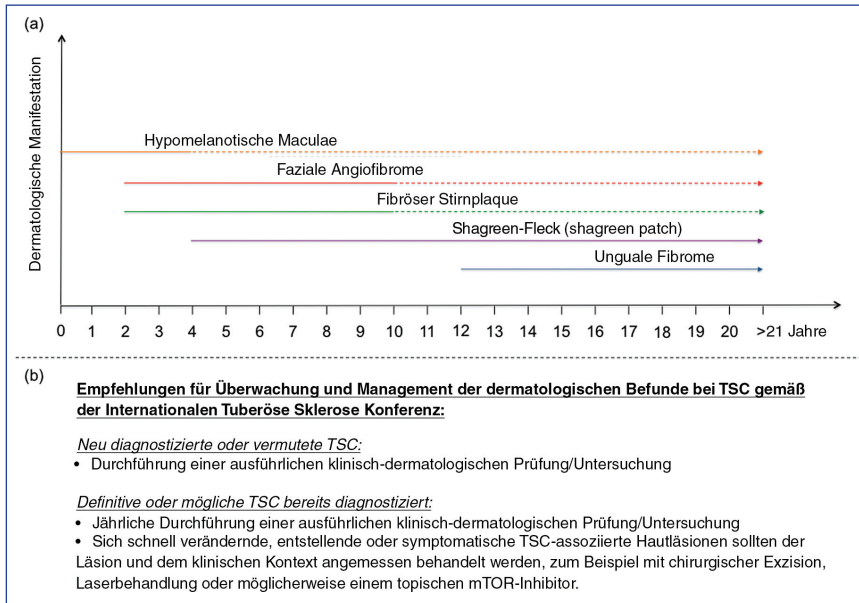


Abbildung 1 Geschätztes Alter bei Erstmanifestation der Symptome (durchgezogene Linien zeigen das ungefähre Erkrankungsalter an, während gestrichelte Linien bleibende Symptome anzeigen) (a). Empfehlungen für Überwachung und Management der dermatologischen Befunde bei TSC gemäß der Internationalen Tuberöse Sklerose Konferenz (b) [16].

häufig in den ersten Lebensjahren [12, 18, 19]. Im späten Erwachsenenalter werden sie weniger auffällig. In den aktuellen Leitlinien gehört das Auftreten von mindestens drei hypomelanotischen Maculae, jede mit einem Durchmesser von mindestens 5 mm, zu den Hauptkriterien. Der Begriff „Konfetti“-Läsionen wird verwendet, wenn die Flecken kleiner und zahlreicher sind. Da viele Erwachsene der Allgemeinbevölkerung aufgrund chronischer Sonnenbelastung ähnliche Läsionen entwickeln, ist der diagnostische Wert dieses Befunds bei Erwachsenen eingeschränkt [12]. Das erstmalige Auftreten in

der frühen Kindheit weist daher eher auf eine TSC hin. Poliose wird als alternative Ausprägung der Hypomelanose angesehen und daher in die Zahl der hypomelanotischen Maculae einbezogen [12]. Die Verwendung einer Wood-Lampe kann bei der Entdeckung schwieriger Fälle hilfreich sein [15].

Angiofibrome

Historisch wurden faziale Angiofibrome üblicherweise als Adenoma sebaceum bezeichnet [7]. Sie treten bei etwa 75 %



Abbildung 2 Klinische Manifestationen: unguale Fibrome (a, b); hypomelanotische Macula (c); Shagreen-Fleck (mit freundlicher Genehmigung von Professor Peter Altmeyer <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de>) (d); faziale Angiofibrome (e, f)

der TSC-Patienten auf, gewöhnlich im Alter von zwei bis fünf Jahren [12, 14, 18]. Ihre Anzahl und Größe steigt während des gesamten Jugendalters an und sie können ziemlich entstellend werden [17]. Bilaterale faciale Angiofibrome sind hamartomatöse Knoten aus Gefäß- und Bindegewebe, die über den zentrofazialen Regionen schmetterlingsförmig auf Wangen, Nasolabialfalten und Kinn verteilt sind [10]. Bei Kindern werden sie oft mit Akne verwechselt [15]. Da sie als isolierte sporadische Läsionen bei der Allgemeinbevölkerung auftreten können, müssen mindestens drei faciale Angiofibrome vorhanden sein, um als Hauptkriterium der TSC zu gelten [12, 20]. Das Auftreten multiplerfazialer Angiofibrome im Jugendalter ist nahezu pathognomonisch für die TSC. Wenn sie im Erwachsenenalter auftreten, sollten sie jedoch als Nebenmerkmal eingestuft werden. Die Differentialdiagnose sollte in diesem Fall das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom und die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 umfassen [12, 15, 21].

Fibröse Stirnplaques

Bei etwa 25 % der TSC-Patienten kann ein fibröser Stirnplaque auf der Stirn oder anderen kraniofazialen Regionen auftreten [12]. Bei den aktuellen Diagnosekriterien ist dieses Merkmal mit Angiofibromen gekoppelt. Möglicherweise stellen fibröse Stirnplaques den spezifischsten Hautbefund dar. In der Histologie ähneln sie Angiofibromen [12].

Unguale Fibrome

Der Begriff unguale Fibrome (Koenen-Tumore) umfasst periunguale und subunguale Fibrome. Sie treten als letzte dermatologische Manifestation auf, da sie vor allem im Jugendalter oder manchmal sogar erst im Erwachsenenalter auftreten [10, 12, 14, 15]. Wenn sie an der Nagelbasis lokalisiert sind, können sie eine Furche verursachen [10]. Unguale Fibrome können zwar bei 20 % der TSC-Patienten beobachtet werden, aber auch durch traumatische Verletzungen hervorgerufen werden [12].

Shagreen-Fleck

Ein großer Shagreen-Fleck ist ein spezifischer TSC-Befund [15]. Diese Läsionen sind gewöhnlich am Stamm lokalisiert und zeigen sich als große Plaques mit einer unebenen Oberfläche [12]. Shagreen-Fleck erscheinen oft im ersten Lebensjahrzehnt und werden bei etwa 50 % der TSC-Patienten beobachtet [12, 14].

Aktuelles Management

Idealerweise sollten TSC-Patienten für interdisziplinäres Management, Nachsorge und Unterstützung an eine spezialisierte TSC-Klinik überwiesen werden [16]. Empfehlungen

für die standardisierte Beurteilung bei der Erstuntersuchung sowie die Nachsorge wurden im Jahr 2012 durch die Internationale TSC-Konsensuskonferenz zur Verfügung gestellt (Abbildung 1b) [12, 15, 16]. Bei den meisten TSC-Patienten ist keine Biopsie erforderlich. Allerdings kann eine Biopsie angemessen sein, falls die klinische Diagnose nicht gesichert ist [15]. Gemäß der Internationalen TSC-Konferenz wird bei neu diagnostizierter oder vermuteter TSC eine eingehende klinisch-dermatologische Untersuchung zur Überwachung und Behandlung der dermatologischen TSC-Befunde empfohlen [15, 16]. Sofern eine definitive/mögliche Diagnose der TSC gestellt wurde, wird eine jährliche Prüfung/Untersuchung empfohlen [15, 16].

Therapieoptionen

Die mTORC1-Aktivität ist sensitiv gegenüber Rapamycin und Rapamycin-Analoga (zum Beispiel Everolimus). Ergebnisse der EXIST-(*examining everolimus in a study of TSC*; Untersuchung von Everolimus in einer Studie der TSC) Studien führten zur Zulassung von Everolimus für das subependymale Riesenzellastrozytom (September 2011) und das renale Angiomyolipom (Oktober 2012) durch FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) und EMA (*European Medicines Agency*; Europäische Arzneimittel-Agentur) [22, 23]. Erstaunlicherweise zeigten diese Studien auch einen Nutzen systemischer mTORC1-Inhibitoren bei der Behandlung dermatologischer TSC-Manifestationen. Mit 58 % vs. 11 % bei der EXIST-1-Studie sowie 26 % vs. 0 % bei der EXIST-2-Studie waren die Ansprechraten der Haut (sekundärer Endpunkt) signifikant höher als bei der Gabe von Placebo [22, 23]. Auf Basis der EXIST-3-Studie ist Everolimus seit Januar 2017 auch als Begleittherapie bei refraktären partiellen epileptischen Anfällen, mit oder ohne sekundärer Generalisierung, zugelassen [24]. Zu den Nebenwirkungen der Systemtherapie gehören Stomatitis, Ulzerationen im Mund, Hypercholesterolämie, Hypertriglyzeridämie, Proteinurie, Gelenkschmerzen, Myelosuppression und Infektionen [22, 23]. Fallberichte und kleine Fallserien lassen darauf schließen, dass die topische Anwendung von mTORC1-Inhibitoren eine sichere und wirksame Behandlungsoption für TSC-bedingte Hautmanifestationen darstellt. Allerdings sind langfristige Ergebnisse noch ausstehend [25–27]. Derzeit gibt es keine Standarddosis oder -formulierung für die topische Anwendung [15], obwohl in der Literatur mehrere Formulierungen beschrieben und erfolgreich angewendet wurden [25–28]. Es sollte erwähnt werden, dass eine langfristige Erhaltungstherapie erforderlich ist, um das Wiederauftreten der Gesichtsläsionen zu verhindern. Bis heute gibt es nur eine randomisierte, kontrollierte Studie, in der die topische Behandlung mit Rapamycin im Vergleich zu einem Placebo untersucht wurde [28]. Obwohl die Patienten in den

Behandlungsarmen eine größere subjektive Verbesserung der fazialen Angiofibrome meldeten (73 %) als die Patienten im Placeboarm (38 %), erreichte die Studie keine statistische Signifikanz [28]. Die chirurgische Behandlung kann bei Funktionseinschränkungen, Reizungen, Schmerzen, Blutungen und Entstellungen indiziert sein [15]. Chirurgische Therapieansätze sind zwar seit langem gebräuchlich, jedoch muss der Nutzen invasiver Behandlungsoptionen, insbesondere bei komplexen Patienten, gegen das Risiko der Narbenbildung sowie der Notwendigkeit einer Vollnarkose abgewogen werden. Da mTORC1-Inhibitoren in den meisten Teilen der industrialisierten Welt zum Therapiestandard werden, sollte dementsprechend ihre systemische (falls aufgrund weiterer TSC-Manifestationen indiziert) und topische Anwendung bei Patienten mit Hautbeteiligung immer in Betracht gezogen werden. Topische mTORC1-Inhibitoren können chirurgische Eingriffe verhindern und die damit verbundenen Risiken verringern [15]. Gleichwohl hängt die Auswahl des besten Behandlungsansatzes von verschiedenen Gesichtspunkten ab. Dazu gehören das klinische Erscheinungsbild, Begleiterkrankungen und soziale Stigmatisierung. Die Entscheidung sollte bei jedem Patienten immer auf Einzelfallbasis getroffen werden. Im Allgemeinen wird bei symptomatischen, sich verändernden oder entstellenden Läsionen ein frühes Eingreifen empfohlen. Die Konsensus-Leitlinien empfehlen eine „der Läsion und dem klinischen Kontext angemessene Behandlung“ und schlagen die Anwendung von chirurgischer Exzision, Lasertherapie und topischer mTORC1-Inhibitoren vor [15, 16].

Danksagungen

Unser besonderer Dank gilt Herrn Professor Peter Altmeyer für die freundliche Überlassung von Abbildung 2 (d) (Shagreen-Fleck) für diese Veröffentlichung.

Korrespondenzanschrift

PD Dr. med. Cornelia Sigrid Lissi Müller
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
Universitätsklinikum des Saarlands
Kirrberger Strasse

66421 Homburg/Saar

E-Mail: cornelia.mueller@uks.eu

Literatur

- Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615: 125–7.
- Mann L, Ebrahimi-Fakhari D, Heinrich B et al. [ESPED-Survey: TSC-disease in children and adolescents: preliminary results from a German epidemiological survey]. *Wien Med Wochenschr* 2016 Nov 3. [Epub ahead of print].
- O’Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP et al. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet* 1998; 351: 1490.
- Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015; 14: 733–45.
- von Recklinghausen F. Ein Herz von einem Neugeborenen, welches mehrere teils nach außen, teils nach den Höhlen prominierende Tumoren (Myomen) trug. *Monatschr Geburtsheilk* 1862; 20: 1–2.
- Bourneville D. Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales: Idiotie et épilepsie hémiplegique. *Arch Neurol (Paris)* 1880; 1: 81–91.
- Pringle J. A case of congenital adenoma sebaceum. *Br J Dermatol* 1890; 2: 1–14.
- Vogt H. Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der verschiedenen Idiotieformen. II. Tuberöse Sklerose. *Mtschr Psychiat Neurol* 1908; 24: 106–50.
- Gomez M. *Tuberous Sclerosis* (1st ed.). New York, Raven Press, 1979.
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657–68.
- Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Wahlster L et al. Impaired mitochondrial dynamics and mitophagy in neuronal models of tuberous sclerosis complex. *Cell Rep* 2016; 17: 1053–70.
- Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243–54.
- Tyburczy ME, Dies KA, Glass J et al. Mosaic and intronic mutations in TSC1/TSC2 explain the majority of TSC patients with no mutation identified by conventional testing. *PLoS Genet* 2015; 11: e1005637.
- Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK et al. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998; 37: 911–7.
- Teng JM, Cowen EW, Wataya-Kaneda M et al. Dermatologic and dental aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statements. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 1095–101.
- 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. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255–65.
- Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N et al. Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 506–13.
- Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK et al. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000; 15: 652–9.
- Fistarol SK, Itin PH. Disorders of pigmentation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 187–201; quiz 01–2.
- Bansal C, Stewart D, Li A et al. Histologic variants of fibrous papule. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 424–8.

- 21 Xia Y, Darling TN. Rapidly growing collagenomas in multiple endocrine neoplasia type I. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 877–80.
- 22 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: e0158476.
- 23 Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 817–24.
- 24 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; 388: 2153–63.
- 25 Jozwiak S, Sadowski K, Kotulska K et al. Topical use of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors in tuberous sclerosis complex-A comprehensive review of the literature. *Pediatr Neurol* 2016; 61: 21–7.
- 26 Sasongko TH, Ismail NF, Zabidi-Hussin Z. Rapamycin and rapalogs for tuberous sclerosis complex. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD011272.
- 27 Ebrahimi-Fakhari D, Muller CS, Meyer S et al. Topical rapamycin for facial angiofibromas in a child with tuberous sclerosis complex (TSC): A case report and long-term follow-up. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017; 7: 175–9.
- 28 Koenig MK, Hebert AA, Roberson J et al. Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. *Drugs R D* 2012; 12: 121–6.