



Kuriame
Lietuvos ateitį
2014–2020 metų
Europos Sąjungos
fondų investicijų
veiksmų programa

VAIKŲ TUBEROZINĖ SKLEROZĖ: DIAGNOSTIKA, GYDYMAS, ILGALAIKĖ STEBĖSENA

Metodinės rekomendacijos

Kaunas 2018-2019

Rengėjai:

Milda Endzinienė (darbo grupės vadovė), dr., prof.

Lietuvos sveikatos mokslo universiteto ligoninės Kauno klinikų (Eivenių 2, LT-50161, Kaunas) gydytoja vaikų neurologė, Retų ir nediagnozuotų ligų koordinacinio centro vadovė, Fakomatozių centro vadovė.

Lingvita Gumbelevičienė

Lietuvos sveikatos mokslo universiteto ligoninės Kauno klinikų (Eivenių 2, LT-50161, Kaunas) gydytoja vaikų neurologė, Fakomatozių centro gydytoja ekspertė.

Jūratė Masalskienė, dr., doc.

Lietuvos sveikatos mokslo universiteto ligoninės Kauno klinikų (Eivenių 2, LT-50161, Kaunas) gydytoja vaikų nefrologė, Vaikų lėtinių ir retų inkstų ligų centro vadovė, Fakomatozių centro gydytoja ekspertė.

Metodinės rekomendacijos skirtos medicinos krypties studentams, rezidentams, visų sričių sveikatos priežiūros specialistams.

TURINYS

| | |
|--|----|
| Santrumpos..... | 4 |
| 1. Bendroji dalis..... | 5 |
| 1.1. Ligos apibrėžimas..... | 5 |
| 1.2. Metodinių rekomendacijų tikslas ir pagrindas..... | 5 |
| 1.3. Epidemiologija..... | 6 |
| 1.4. Etiologija ir patogenezė..... | 6 |
| 2. Tuberozinės sklerozės komplekso diagnozės nustatymas..... | 7 |
| 2.1. Klinikiniai simptomai..... | 7 |
| 2.1.1. Nervų sistema..... | 7 |
| 2.1.2. Oda..... | 8 |
| 2.1.3. Inkstai..... | 8 |
| 2.1.4. Širdis..... | 9 |
| 2.1.5. Plaučiai..... | 9 |
| 2.1.6. Akys..... | 9 |
| 2.1.7. Kiti organai..... | 9 |
| 2.2. Tuberozinės sklerozės diagnostikos kriterijai..... | 10 |
| 2.3. Tyrimai ir konsultacijos, įtarus tuberozinės sklerozės kompleksą..... | 10 |
| 3. Pacientų, sergančių tuberozinės sklerozės kompleksu, ilgalaikė daugiadalykė stebėseną ir gydymas..... | 11 |
| 3.1. Bendrieji principai..... | 11 |
| 3.2. Epilepsija..... | 13 |
| 3.3. Subependiminė gigantinių ląstelių astrocitoma..... | 14 |
| 3.4. Inkstų angiomiolipomos..... | 15 |
| 3.4.1. Tyrimas ir ilgalaikė stebėseną..... | 15 |
| 3.4.2. Gydymo taktika..... | 16 |
| 4. Priedai..... | 17 |
| 5. Literatūros šaltinių sąrašas..... | 28 |

SANTRUMPOS

| | |
|-------|---|
| AKS | arterinis kraujo spaudimas |
| AKFi | angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai |
| AKTH | adrenokortikotropinis hormonas |
| AML | angiomiolipoma |
| ARB | angiotenzino receptorių blokatoriai |
| CBZ | karbamazepinas |
| EEG | elektroencefalograma |
| EKG | elektrokardiograma |
| GFG | glomerulų filtracijos greitis |
| IFT | inkstų funkcijos tyrimas |
| IS | infantiliniai spazmai |
| KD | ketogeninė dieta |
| KKS | kortikosteroidai |
| KT | kompiuterinė tomografija |
| LAM | limfangiolejomiomatozė |
| MRT | magnetinio rezonanso tomografija |
| NVS | <i>n. vagus</i> (klajoklio nervo) stimuliacija |
| PES | poembolizacinis sindromas |
| RCC | renoceliulinė karcinoma |
| SEGA | subependiminė gigantiškųjų ląstelių astrocitoma |
| SEM | subependiminis mazgas |
| TAND | neuropsichiatriniai sutrikimai (angl. <i>TSC-associated neuropsychiatric disorders</i>) |
| TOSCA | Tarptautinis tuberozinės sklerozės registras (angl. <i>TuberOus SClerosis registry to increase disease Awareness</i>) |
| TPM | Topiramatas |
| TSC1 | tuberozinės sklerozės komplekso genas 1 |
| TSC2 | tuberozinės sklerozės komplekso genas 2 |
| TSK | tuberozinės sklerozės kompleksas |
| TS | tuberozinė sklerozė |
| UG | tyrimas ultragarsu |
| VGB | vigabatrinas |
| VNE | vaistai nuo epilepsijos |

1. BENDROJI DALIS

1.1. Ligos apibrėžimas

Tuberozinės sklerozės kompleksas (ligos kodas pagal TLK-10-AM Q85.1, ORPHA805) [35] – tai reta genetinė liga, galinti pažeisti bet kuriuos organus; juose vietoje normalaus audinio ima vežėti įvairios struktūros ląstelės, formuodamos gerybinius navikus (hamartomas, angiomiolipomas, rabdomiomas), trikdančius tų organų funkcijas [56].

1.2. Metodinių rekomendacijų tikslas ir pagrindas

TSK gali pasireikšti labai įvairiais simptomais ir sutrikdyti daugelio svarbių organų funkcijas. Be to, atskirų organų pažeidimas ir atitinkami simptomai dažnai pasireiškia skirtingais amžiaus periodais, nuo naujagimystės iki brandaus amžiaus. Todėl pacientų sveikatos priežiūroje dalyvauja daugelio sričių specialistai (vaikų neurologai, neurochirurgai, nefrologai, urologai, kardiologai, pulmonologai, chirurgai, gastroenterologai, psichiatrai, dermatologai, šeimos gydytojai, psichologai, raidos specialistai, radiologai), o vaikui pasiekus pilnametystę, svarbu sveikatos priežiūrą atsakingai perduoti atitinkamiems suaugusiųjų specialistams [7,56]. Reikia ne tik nustatyti ir koreguoti atsiradusius ligos simptomus, bet ir ligos eigoje laiku atpažinti progresavimo požymius bei gresiančias komplikacijas rizikos organuose. Todėl sveikatos priežiūros paslaugos individualiam pacientui turėtų būti nukreiptos keliomis kryptimis:

- nustatyti kiekvienos rizikos organų sistemos pažeidimo simptomus ir juos koreguoti,
- numatyti ir nuosekliai vykdyti kiekvienos rizikos organų sistemos ilgalaikės priežiūros planą,
- derinti atskirų sričių sveikatos priežiūros specialistų veiksmus daugiadalykėje komandoje, įgalinant aktyviai bendradarbiauti ir pacientus bei jų šeimos narius,
- atsakingai perduoti TSK sergančių vaikų sveikatos priežiūrą suaugusiųjų specialistams.

Šių metodinių rekomendacijų tikslas – vadovaujantis naujausiais įrodymais pagrįstais duomenimis bei tarptautiniais standartais, sudaryti prielaidas TSK sergančių pacientų visavertei ilgalaikiai suderintai daugiadalykinei sveikatos priežiūrai.

1 lentelė. Rekomendacijų kategorijos ir aprašymas [49,55] (toliau tekste rekomendacijos kategorija pateikiama skliaustuose, literatūros šaltiniai – laužtiniuose skliaustuose).

| Kategorija | Aprašymas | Įrodymų lygmuo |
|------------|--|--|
| 1 | Remiantis aukšto lygio įrodymais, bendras sutarimas, kad intervencija yra tinkama | Bent vienas įtikinamas I klasės klinikinis tyrimas arba bent 2 įtikinami ir nuoseklūs II klasės klinikiniai tyrimai, arba bent 3 įtikinami ir nuoseklūs III klasės klinikiniai tyrimai |
| 2A | Remiantis žemesnio lygio įrodymais, bendras sutarimas, kad intervencija yra tinkama. | Bent 1 įtikinamas II klasės klinikinis tyrimas arba bent 2 įtikinami ir nuoseklūs III klasės klinikiniai tyrimai |
| 2B | Remiantis žemesnio lygio įrodymais, yra sutariama, kad intervencija yra tinkama. | Bent 1 įtikinamas III klasės klinikinis tyrimas arba bent 2 įtikinami ir nuoseklūs IV klinikiniai tyrimai |
| 3 | Remiantis įrodymais, bendras sutarimas, kad intervencija tinkama, negali būti priimtas | I-IV klasės klinikiniai tyrimai, kurių rezultatai yra prieštaringi, netinkami suformuoti bendrą sutarimą |

Metodikos parengtos vadovaujantis įrodymais pagrįstais moksliniais tyrimais, tarptautinio registro TOSCA duomenimis, Lietuvos Respublikos teisės aktais, naujausiomis tarptautinių ekspertų grupių, įskaitant Nacionalinio visapusiško vėžio tinklo (National Comprehensive Cancer Network) bei Tarptautinės tuberozinės sklerozės komplekso tarpusavio sutarimo ekspertų grupės (International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group), rekomendacijomis bei sutarimais [15,36,49,55,56,61,62], suformuluotais įvertinus mokslinius įrodymus ir juos suklasifikavus 1 lentelėje nurodyta tvarka [49,55].

1.3. Epidemiologija

TSK naujai diagnozuojama apie 1/6 800-1/13 500 gyvų naujagimių kasmet [24], paplitimas siekia 1,58/100 000-1/20 000. Liga gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, įskaitant ir naujagimystę [33,43].

1.4. Etiologija ir patogenezė

TSK dažniausiai (85% atvejų) pasireiškia dėl paveldėtos arba sporadinės *TSC1* geno (9q34), koduojančio baltymą hamartiną, arba *TSC2* geno (16p13), koduojančio baltymą tuberiną, mutacijos. Abu šie baltymai (hamartinas ir tuberinas) yra svarbūs ląstelių proliferacijai ir diferenciacijai, dalyvaudami sudėtinguose procesuose, slopinančiuose mTOR (angl. *mammalian target of rapamycin*) metabolinę grandinę, o pastaroji atsakinga už ląstelių augimą ir vešėjimą. Dėl mutacijos minėtuose genuose sutrinka mTOR sistemos reguliavimas, todėl mTOR sistema ima veikti nekontroliuojama, ir įvairiuose organuose gali vystytis pakitusių audinių hiperplazija [53]. Tuo galima paaiškinti, kodėl sergant TSK pažeidžiama tiek daug įvairių organų. Liga pasireiškia pokyčiais odoje (depigmentuoti plotai, veido angiofibromos, „šagrenės oda“, fibromos skalpo odoje, apie nagus), smegenyse (židininės žievės displazijos, subependiminiai mazgai bei subependiminė gigantinių ląstelių astrocitoma, epilepsija, protinis atsilikimas, psichiatriniai sutrikimai), inkstuose (angiomiolipomos, cistos, vėžys), širdyje (rabdomiomas), plaučiuose (limfoangiolejomiomatozė), kituose organuose (akyse, kepenyse, endokrininėse liaukose, dantenose, kauluose ir kt.) [31,35,56,60]. Šios hiperplazijos sukelia spaudimo reiškinius, kraujavimą, epilepsijos priepuolius ir kitaip trikdo organų funkcijas. Anksti prasidėję ir nekontroliuojami epilepsijos priepuoliai, ypač infantiliniai spazmai, lemia sunkios epilepsinės encefalopatijos atsiradimą ir ilgalaikius pažintinių funkcijų, elgesio ar emocijų sutrikimus [19,21-22,25,49]. Kartais vystosi piktybiniai navikai (neuroendokrininiai, inkstų karcinoma) [58].

Maždaug dviem trečdaliams pacientų TSK pasireiškia dėl sporadinių mutacijų, formuojantis zigotai, vienam trečdaliui liga paveldima autosominiu dominantiniu būdu [9]. TSK šeimos nariams nustatoma apie 15-23% pacientų [24,45]. *TSC2* mutacijos aptinkamos dažniau (59%) ir labiau siejamos su sporadine mutacija nei *TSC1*, kuri aptinkama apie 22% pacientų [24]. *TSC2* mutacija siejasi su sunkesne ligos eiga, ankstyvesniais epilepsijos priepuoliais bei neuropsichiatriniais sutrikimais, gausesniais pokyčiais odoje bei didesne navikų formavimosi rizika nei *TSC1* mutacija [9]. Kita vertus, šeimos nariams su vienoda mutacija ligos simptomai ir eiga gali būti skirtingi. Maždaug 10-25% pacientų pasireiškia TSK klinikiniai simptomai, tačiau jiems neaptinkama *TSC1* ar *TSC2* mutacijų, bet tai neatmeta TSK diagnozės [24,56]. Pripažinta, kad nustatyta patogeninė *TSC1* ar *TSC2* genų mutacija yra savarankiškas TSK diagnozės kriterijus [56].

2. TUBEROZINĖS SKLEROZĖS KOMPLEKSO DIAGNOZĖS NUSTATYMAS

2.1. Klinikiniai simptomai (Priedas Nr. 1, 2 lentelė; Priedas Nr. 2, 1 schema).

2.1.1. Nervų sistema

- **Subependiminiai mazgai** – gerybiniai augliai, dažniausiai randami šoninių galvos smegenų skilvelių priekinių ragų sienelėse, mažesnio nei 5 mm skersmens, gali būti apkalkėję, gali kaupti kontrastinę medžiagą. Jiems didėjant, apie 20% iš jų gali vystytis SEGA [32,57], greičiau – jei juose yra cistų [57].
- **Subependiminė gigantiškųjų ląstelių astrocitoma** – TSK sergantiems pacientams nustatomas 10 mm skersmens darinys (bet kuria kryptimi) ties *Monroe* anga arba bet kurioje vietoje esantis bet kokio dydžio [1,61] (>5 mm [42]) nuosekliai didėjantis darinys ties smegenų skilveliais. Dažniausiai SEGA kaupia kontrastinę medžiagą, tačiau augantis net ir kontrasto nekaupiantis darinys laikomas SEGA [61]. SEGA pasitaiko apie 25% pacientų, abipusė – 46% iš jų [45]. Augdami šie navikai gali sukelti laipsniškai ryškėjančius židininis neurologinius simptomus, smegenų skysčio takų blokavimo simptomus, regos bei elgesio sutrikimus, epilepsijos priepuolių suintensyvėjimą, net mirtį. Staiga atsiradę minėti požymiai rodo, jog vystosi **hidrocefalija** dėl smegenų skilvelių okliuzijos ir ar pakraujavo į auglį [42,57,61].
- **Židininės žievės displazijos** (apima įgimtas žievės tuberas bei radialines migracijos linijas) formuojamas embrionui, kai dalis neuronų nenukeliauja į jiems skirtą vietą. Tuberos randamos apie 82-90% pacientų [45,56]; radialinės migracijos linijos yra panašios kilmės ir driekiasi nuo smegenų skilvelių sienelių iki žievės. Žievės displazijos dažnai siejamos su epilepsija ir neuropsichiatriniais sutrikimais [56].
- **Epilepsijos priepuoliai** patiria apie 80-90% sergančiųjų tuberozine skleroze, jie dažniausiai prasideda iki 2 m. amžiaus [11,15,18,31,43,45]. Gyvenimo pradžioje dažniausiai stebimi infantiliniai spazmai* bei toniniai-kloniniai traukuliai. Epilepsiniai spazmai trikdo vaiko raidą, vystosi epilepsinė encefalopatija. Vyresnio amžiaus vaikams epilepsijos priepuoliai gali suretėti, išnykti arba keistis į kitos rūšies, dažniausiai židininis priepuolius, tačiau gali vystytis atspari gydymui epilepsija***. Epilepsijos priepuoliai (ypač infantiliniai spazmai), lydimi specifinių odos pakitimų, verčia ieškoti ir kitų TSK būdingų simptomų.
** Infantiliniai spazmai - tai kūdikystėje pasireiškianti epilepsijos priepuolių rūšis, kuri siejama su raidos regresija bei hipsaritmija** elektroencefalogramoje; pastaroji simptomų triada vadinama West sindromu [38,63].*
***Hipsaritmija yra specifinė elektroencefalogramos struktūra (angl. „pattern“), kai registruojamas nenormalus foninis aktyvumas su netvarkingomis, nesinchronizuotomis, aukštos amplitudės, nereguliariomis „pikas-lėtoji banga“ iškvomomis [38].*
****Atspari gydymui epilepsija – tai tokios eigos epilepsija, kai po reguliaraus gydymo bent dviem tinkamai parinktais, gerai toleruojamais vaistais nuo epilepsijos adekvačiomis dozėmis (monoterapija arba deriniu) epilepsijos priepuoliai kartojasi [50,65].*
- **Neuropsichiatriniai sutrikimai** gyvenimo eigoje pasireiškia apie 90% pacientų, tačiau tik apie 20% dėl to ištiriami ar jiems teikiama pagalba [21]. Įvairaus laipsnio **protinės raidos sutrikimas** (intelektinio koeficientas <70) pasitaiko apie 50% pacientų, ir tai daugiausia ankstyvus epilepsijos priepuolius, ypač infantilinius spazmus patyrę vaikai. Galimi **elgesio sutrikimai**: hiperaktyvumo-dėmesio sutrikimas (30-50%), depresija ar nerimo sutrikimas (30-60%), autizmas (25-50%), impulsyvumas, agresyvumas, obsesinis-kompulsinis sindromas [20,21,45,60]. Tokio pobūdžio sutrikimų grupei įvardinti sukurtas terminas TAND (angl. *TSC-associated neuropsychiatric disorders*), siekiant vienu vardu pavadinti ir geriau diagnozuoti dėmesio reikalaujančius įvairaus laipsnio ir pobūdžio sutrikimus, susijusius su neurobiologiniais, psichologiniais bei socialiniais TSK aspektais [19-22,25,49]. Rekomenduojamas

klausimynas TAND nustatymui (išverstas ir patikrintas atgalinio vertimo būdu) pateikiamas Prieduose (*Priedas Nr. 3*) [16,20-21,37,51].

2.1.2. Oda

- **Hipopigmentinės dėmės** yra ankstyviausias TS simptomas ir stebimos 67-90% pacientų [45,59]. Jos gali būti bet kurioje kūno vietoje ir įvairios formos. Kartais plika akimi dėmės sunku pastebėti, bet jos išryškėja, apšvietus ultravioletiniais spinduliais (Wood lempa). Mažai pigmento turinčiuose odos plotuose randamos mažos melanosomos ir nepakankamas melanino kiekis; tokie odos plotai, aptikti ankstyvoje vaikystėje, leidžia įtarti TS. TSK reikėtų įtarti, jei randama ne mažiau trijų ir ne mažesnių kaip 5 mm skersmens dėmelių. Kartais jos primena alksnio lapą arba driekiasi pagal dermatomą. Izoliuotos hipopigmentinės dėmės nebūtinai yra TS požymis, šią ligą reikėtų įtarti tik tada, kai yra ir kitų TS būdingų simptomų [31,56,59]. Konfeti (9% [45]) primenantys pažeidimai yra 1-3 mm skersmens dauginiai depigmentuoti ploteliai, išsibarstę įvairiose kūno vietose.
- **Angiofibromos** (*adenoma sebaceum*) - tai iš nervinių elementų, jungiamojo audinio bei smulkiųjų kraujagyslių susidariusios mažos hamartomos, raudoni smulkūs kieti lėtai augantys gerybiniai augliukai, išsidėstę "peteliškės" pavidalu simetriškai apie nosį, ant skruostų ir smakro. Dažniausiai atsiranda apie 2-5-tuosius gyvenimo metus kaip rausvos dėmelės, kurios didėja, kyla ir kietėja, išoriškai šiek tiek primena jaunatvinius spuogus ir stebimos maždaug 57-75% pacientų [45,56,60].
- Galvos srityje (kaktos ar plaukuotoje skalpo dalyje) gali atsirasti **fibrozinės plokštelės** (14-25%), savo struktūra primenančios *adenoma sebaceum*, tik daug didesnės [45,59].
- "**Šagrenės**" odos (pranc. *peau chagrinée*, reiškiantis neišdirbtą odą) židiny yra jungiamojo audinio hamartoma, atsirandanti pirmąjį gyvenimo dešimtmetį ir pasitaikanti apie 20-30-50% pacientų [45,56,60]. Tai įvairaus dydžio sustorėjusios ir iškilusios gelsvai rusvos odos plotai, dažniausiai liemens, kaktos ar sprando srityse, primenantys apelsino žievę.
- **Apynagių fibromos** (Koeneno augliai) yra rausvos spalvos mazgeliai lateralinėje ar proksimalinėje nago ložės dalyje ar po nago plokšte (17-20% pacientų, nors jos aptinkamos 80% vyresnio amžiaus pacientų. Atsiranda brendimo laikotarpiu ar vėliau ir linkusios ataugti po pašalinimo) [31,45,56].
- Kartais aptinkamos ir **balintos kavos spalvos dėmės** (*café-au-lait*), nors jos gali būti atsitiktiniu radiniu ir yra labiau būdingos neurofibromatozei. Daugybinės ar pavienės minkštos rausvos odos išaugėlės ant kojelės kaklo, liemens ar galūnių srityje (*molluscum fibrosum pendulum*) ar **miliarinės šiurkščių žąsies odą primenančios fibromos** liemens ar kaklo srityje yra retesni ir ne tokie būdingi TSK simptomai [31].

Vieni odos pažeidimai stebimi nuo gimimo (hipopigmentinės dėmės) ir išlieka per visą gyvenimą, kiti atsiranda vėliau [12].

2.1.3. Inkstai

- **Angiomiolipoma** – tai gerybinis mezenchiminės kilmės auglys, sudarytas iš riebalinio audinio, displastiškų kraujagyslių ir lygiųjų raumenų ląstelių, dažniausiai randamas inkstuose. Vystosi apie 47-

80% pacientų, dažniausiai daugybinės (88%), abipusės (84%, [45]), diagnozuojamos vidutiniškai 10-13 m. amžiuje; auga lėtai, bet gali sukelti skausmą, kraujavimą ar inkstų nepakankamumą [4,34,45,56].

- **Dauginės inkstų cistos** pasitaiko apie 25% pacientų [45].

2.1.4. Širdis

- **Širdies rabdomioma** – gerybinis širdies navikas, dažniausiai lokalizuojasi skilveliuose, gali trikdyti kraujotaką ar sukelti aritmijas; pasitaiko 34% pacientų, dažnai aptinkami po gimimo ir nustatomi iki 3 m. amžiaus, gali savaime regresuoti [56].

2.1.5. Plaučiai

- **Limfangiolejomiozė** – plaučių audinių pažeidimas, kai juos infiltruoja proliferuojančios lygiųjų raumenų ląstelės, formuojasi cistos. Pasireiškia 30-40% TSK sergančių reprodukcinio amžiaus moterų [31,35,41,56]. Tokie pacientai skundžiasi dusuliu, kosuliu, kraujavimu iš plaučių, jiems gali įvykti kartotini spontaniai pneumotoraksai, atsirasti kvėpavimo nepakankamumas. Plaučių pažeidimas yra dažniausia TS sergančiųjų ankstyvos mirties priežastis [56].

2.1.6. Akys

- Akių tinklainėje ar regimojo nervo srityje formuojasi gerybiniai augliai (**hamartomos**), sudaryti iš glijos, ganglinių ląstelių ar fibroblastų (14% [45]), tačiau retai kada šie pažeidimai turi įtakos regėjimui (13% [45]). Taip pat galimos **hipopigmentinės dėmės** (iki 3% [45]). Gali būti netolygi rainelės pigmentacija, katarakta, akipločio sutrikimai, regimojo nervo atrofija, keratokonusas, megalocornea (3,5%) [31,45].

2.1.7. Kiti organai

- Burnos ertmė: **dantenu fibromos** bei **dantų emalio defektai**, primenantys mažas skylutes (iki 5% pacientų [45]). Pastarieji niekada nesisieja su ėduonimi.
- **Kepenyse** gali formotis pavienės ar daugybinės **angiomiolipomos** (10-25% [45,56]). Šie augliai, sudaryti iš riebalinio audinio, lygiųjų raumenų ir gausaus aneurizmiškai pakitusio kraujagyslių tinklo, pasižymi didele kraujavimo rizika savaime ar bandant atlikti punkcinę biopsiją (todėl nuo pastarosios siūloma susilaikyti). Likusi kepenų parenchima normali.
- **Endokrininės sistemos** pažeidimai: skydliaukės adenoma, kasos karcinoma, antinksčių angioliipomos, sėklidžių augliai, augimo hormono produkcijos sutrikimai, priešlaikinis brendimas (beje, jo mechanizmas kol kas neaiškus), hiperparatiroidizmas [31].
- **Kauluose** radiologinio tyrimo būdu randami riboti osteosklerozės plotai, cistos, kaukolės kaulų sustorėjimai ar naujų kaulo elementų formavimasis ties antkauliu metakarpalinėse ar metatarsalinėse

sirtyse, ribotos neproporcingo kaulų augimo sritys ar deformacijos įvairiose skeleto dalyse. Kalcio apykaitos sutrikimų nerandama [31].

- Galimi blužnies, žarnyno, čiobrialiaukės, limfmazgių augliai, kraujagyslėse – sienelės defektai ir aneurizmos [31].

2.2. Tuberozinės sklerozės diagnostikos kriterijai

TSK ligos diagnozė nustatoma remiantis tarptautinės ekspertų grupės sutarimu modifikuotais Gomez TSK diagnostikos kriterijais (*Priedas Nr. 4, 3 lentelė*) [56].

2.3. Tyrimai ir konsultacijos, įtarus tuberozinės sklerozės kompleksą

Diagnozės patvirtinimui bei ilgalaikiai stebėsenai reikalingi tyrimai bei konsultacijos pateikiami žemiau tekste bei *Prieduose Nr. 5, 4 lentelėje* [15-16,18,34,49,54,56,61]. TSK įtariama, kai odoje, smegenyse ir/ar vidaus organuose nustatomi diagnostikos kriterijuose nurodyti klinikiniai požymiai. Diagnozei patvirtinti ar atmesti atliekami šie tyrimai ir konsultacijos:

- Galvos smegenų MRT su/be kontrastinės medžiagos suleidimu vertinant dėl tuberų, SEM, neuronų migracijos sutrikimų ir SEGAs. Nesant galimybės atlikti galvos smegenų MRT, atlikti galvos smegenų UG arba KT, tačiau šių tyrimų metu ne visada pavyksta nustatyti pakitimus, stebimus MRT (1).
- Diagnozės nustatymo metu atlikti pilvo organų radiologinį tyrimą (pageidautina pilvo organų, inkstų MRT, ypač įtarus ≥ 3 cm dydžio auglį, nes UG ar KT gali neparodyti mažai riebalų turinčių AML) (2A). Matuojamas AKS, įvertinama inkstų funkcija (GFG) (1).
- Galvos smegenų ir pilvo organų MRT rekomenduojama atlikti vienu metu, taip išvengiant dvigubos anestezijos (jei jos prireikia) ir kontrasto suleidimo.
- Visiems vaikams turi būti atlikta EEG, net ir jei nenustatyta akivaizdžių epilepsijos priepuolių (2A). Jei būdravimo EEG stebimi epilepsiforminiai pokyčiai, ypač kartu esant su TSK susijusio neuropsichiatrinio (elgesio, emocijų ar pažintinių funkcijų) sutrikimo požymiams, rekomenduojama miego ir/ar ilgalaikė EEG su vaizdo registravimu (3).
- Vaikams (ypač jaunesniems nei 3 m. amžiaus) turi būti atlikta EKG dėl galimų ritmo sutrikimų, UG širdies tyrimas dėl rbdomiomų, vaikų kardiologo konsultacija. Jei rbdomiomos nustatytos vaisiui prenatalinio tyrimo metu, vaisiaus UG širdies tyrimas padėtų nustatyti pacientus, kuriems po gimimo yra didelė širdies funkcijos nepakankamumo rizika (1). Nusiskundimų neturintiems suaugusiems UG širdies tyrimas nerekomenduojamas, tikslinga atlikti EKG (2A).
- Gydytojo genetiko konsultacija ir genetinis tyrimas dėl *TSC1* ir *TSC2* mutacijų. Tai ypač svarbu, kai TSK diagnozė kliniškai abejotina, taip pat pacientams pasiekus brandos amžių (1).

- Neuropsichologinis tyrimas (vaiko raidos įvertinimas arba intelekto tyrimas, vertinimas dėl mokymosi sutrikimų, elgesio, autizmo spektro bei kitų sutrikimų, TAND klausimyno užpildymas (žr. *Priedą Nr. 3*) reikalingas tam, kad būtų žinomos paciento kognityvinės funkcijos diagnozės nustatymo metu, taip pat siekiant anksti nustatyti sutrikimus, kuriems reikalinga ankstyva korekcija (1). Mokyklinio amžiaus pacientams turi būti svarstomas individualus mokymo/ugdymo planas, parengtas remiantis individualiais tyrimo rezultatais (2A).
- 18 metų ir vyresnėms moterims tikslinga pulmonologo konsultacija, plaučių funkcijos tyrimas, 6 minučių ėjimo testas, krūtinės ląstos KT bei konsultacija dėl su rūkymu ir estrogenų vartojimu susijusios LAM rizikos (2A).
- Oftalmologo konsultacija, akių dugno tyrimas dėl galimų tinklainės hipopigmentinių dėmių, hamartomų (1).
- Odos, dantų, burnos gleivinės būklės įvertinimas (dėl veido angiofibromų, fibrozinų galvos plokštelių, hipopigmentinių dėmių, „Konfeti“ odos pažeidimų, Šagrenės odos, nagų fibromų, dantų emalio defektų, burnos ertmės fibromų) (2A).
- Kitų organų specialus rutininis ištyrimas TSK diagnozės nustatymo metu netikslingas, nebent yra klinikinių simptomų ar kitų duomenų apie galimą pažeidimą (3).
- Nustačius diagnozę, paciento pirmosios eilės gimines rekomenduojama tirti ir stebėti dėl nervų sistemos, odos ir inkstų pažeidimų bei spręsti dėl genetinių tyrimų tikslingumo (1).

3. PACIENTŲ, SERGANČIŲ TUBEROZINĖS SKLEROZĖS KOMPLEKSU, ILGALAIKĖ DAUGIADALYKĖ STEBĖSENA IR GYDYMAS

(*Priedas Nr. 5, 4 lentelė*) [49,56,61,62]

3.1. Bendrieji principai

- Jaunesniems nei 25 m. amžiaus pacientams galvos smegenų MRT atlikti reikia ne rečiau, kaip kas 1-3 m. net ir nesant klinikinių simptomų (tam tikrais atvejais tyrimo atlikimo dažnis priklauso ir nuo klinikinių simptomų: dažniau kartoti vaikams, net jei jiems SEGA nesukelia simptomų, taip pat tiems, kuriems nustatyta auganti arba didelė SEGA (jei SEGA >1 cm, MRT kartoti kas 6 mėn.), bei pacientams, turintiems vystymosi, pažintinių funkcijų deficitą) (2A).
- Jei ūmiai pasireiškia simptomai, leidžiantys įtarti didėjančią SEGA (galvos skausmas, vėmimas, priepuolių padažnėjimas, edema akių dugnuose), galvos smegenų KT ar MRT reikia atlikti skubos tvarka.
- Jei pacientui vaikystėje buvo nustatyta klinikinių simptomų nesukelianti SEGA, galvos smegenų MRT dėl galimo auglio didėjimo reikia kartoti ir vėlesniame amžiuje (tyrimo dažnį nustatyti individualiai, dažniau tyrimas turi būti atliekamas tiems, kuriems SEGA nustatyta greta Monro angos, navikas didelės apimties ar neseniai nustatytas; navikui stabilizavusis, tyrimo atlikimo intervalus galima didinti). Jei SEGA nebuvo nustatyta pacientams iki 25 m. amžiaus, vėliau galvos smegenų MRT kartoti nereikia (3).

- EEG (būdravimo, miego, ilgalaikės stebėsenos) turi būti atliekama, įtarus ar jau anksčiau nustatčius epilepsiforminį aktyvumą. Kartojimo dažnis nustatomas individualiai. EEG monitoravimas, EEG su vaizdo registravimu atliekami įtarus subklinikinius priepuolius, įvykus epilepsijos priepuoliui, esant nekontroliuojamiems priepuoliams, pasireiškus nepaaiškinamiems miego, elgesio, pažintinių, motorinių funkcijų pasikeitimams ar atsiradus kitų neurologinių simptomų (2A).
- Siekiant nustatyti galimus subklinikinius priepuolius, visiems kūdikiams (iki 1 m. amžiaus), kuriems nustatyta TSK diagnozė, miego ir būdravimo EEG monitoravimas turėtų būti atliekamas ne rečiau kaip kas 1–3 mėn. [18].
- Pilvo organų MRT reikia kartoti kas 1–3 metus visą gyvenimą. Kasmet įvertinti inkstų funkciją, AKS. Diagnozavus arterinę hipertenziją, pirmo pasirinkimo vaistai yra AKFi, tačiau jie neskiriami pacientams, gydomiems everolimuzu. Jei MRT nėra galimybės atlikti, KT ar UG tyrimas taip pat suteiks naudingos informacijos. Pasireiškus ūmiems simptomams (pilvo skausmams), atlikti pilvo UG ar KT skubos tvarka (1) [49,62].
- Galvos ir pilvo organų MRT pagal galimybes rekomenduojama atlikti tuo pačiu metu.
- Jei inkstuose randamas greitai augantis riebalų neturintis darinys su centrinės nekrozės požymiais, kalcifikatais arba nustatomas tik vienas riebalų neturintis darinys, tikslinga spręsti dėl darinio biopsijos atlikimo, įtariant piktybinį auglį [62].
- Bent 1 kartą per metus bei tam tikrais amžiaus periodais (0–3 m., 3–6 m., 6–9 m., 12–16 m., 18–25 m.) neurologui/vaikų neurologui vertinti dėl galimo su TSK susijusio neuropsichiatrinio sutrikimo (TAND, žr. klausimyną *Priede Nr. 2*). Įtarus TAND, rekomenduojamas detalus psichiatro bei psichologo tyrimas (dėl raidos ar intelekto, autizmo spektro sutrikimo, dėmesio deficito, hiperaktyvumo, nerimo, kt.) (1). Visuomet svarstyti individualaus mokyklinio ugdymo poreikį (2A). Staiga atsiradę neuropsichiatrinio sutrikimo požymiai yra indikacija klinikiniam ištyrimui, ieškant galimos priežasties (SEGA, epilepsijos priepuoliai, inkstų pažeidimas) (1) [20, 22,49,51].
- Vaikams, kuriems širdies rbdomiomos nesukelia klinikinių simptomų, reikia kartoti širdies echoskopiją kas 1-3 m. tol, kol rbdomiomos regresuos. Tiems pacientams, kuriems rbdomiomos sukelia klinikinius simptomus, kardiologinis ištyrimas turi būti atliekamas dažniau. Visiems pacientams EKG kartoti kas 3-5 m. Pacientams, turintiems klinikinių simptomų, pakitimų EKG arba UG, rekomenduojamas dažnesnis ir išsamesnis kardiologinis ištyrimas (2A).
- Oftalmologinį tyrimą rekomenduojama atlikti kasmet. Dažnesnis tyrimas, net ir tiems, kurie vartoja VGB, nerekomenduojamas, nebent atsiranda naujų simptomų (2B).
- Nustačius pažeidimų kituose organuose, rekomenduojama kartoti vaizdinius tyrimus ir stebėti tol, kol bus nustatyta, kad pažeidimai neprogresuoja. Pažeistų vietų biopsija rekomenduojama tuomet, kai jie yra neįprastai dideli, augantys, daugybini, sukeltys simptomų ar kt. (3).

- Odos įvertinimas atliekamas kasmet, atkreipiant dėmesį į besikeičiančius, simptomus sukeliančius pažeidimus, prireikus dermatologui taikant simptominių gydymą; jei reikia patikslinti diagnozę, atliekamas ir patologinis tyrimas (3).
- Kas 6 mėn. įvertinti burnos, dantų būklę, koreguoti dantų emalės defektus, šalinti dantenu fibromas. Įtarus žandikaulių patologiją, atlikti panoraminę žandikaulių rentgenogramą (3).
- 18 m. ir vyresnes moteris reikia tirti dėl dusulio krūvio metu ir kvėpavimo nepakankamumo simptomų; kas 5–10 m. atlikti didelės skiriamosios gebos plaučių KT. Kasmet tirti plaučių funkciją pacientams, kuriems nustatytos plaučių cistos, atlikti 6 min. ėjimo testą, aukštos rezoliucijos KT kartoti kas 2–3 m. Tam tikrais atvejais (daugybines cistas, kt.) minėti tyrimai gali būti reikalingi kas 3–6 mėn. (1).
- Vaisingo amžiaus sulaukusiems pacientams rekomenduojama gydytojo genetiko konsultacija prenatalinės genetinės diagnostikos bei prognozės klausimais.

3.2. Epilepsija (*Priedas Nr. 6, 2 schema*) [10-11,14-15,17-18,26,29-30,36,47,49, 54,65].

- Nustačius epilepsijos diagnozę TSK sergančiam vaikui, nedelsiant skiriamas gydymas vaistais nuo epilepsijos. Epilepsijos diagnozė nustatoma remiantis kliniškai pasireiškiančiais epilepsijos priepuoliais arba (vaikui iki 2 metų amžiaus) nustatant epilepsines iškrovas EEG, net jei klinikinių priepuolių nebuvo pastebėta [18,65].
- Infantilinių spazmų gydymui pirmojo pasirinkimo vaistas yra vigabatrinas. Jis gali būti skiriamas net ir nesant epilepsijos priepuolių, o tik stebint epilepsines iškrovas EEG [18].
- Nesant pakankamo gydymo efekto, EEG stebint hipsaritmiją, rekomenduojama skirti prednizoloną arba adrenokortikotropinį hormoną (1). Jei EEG nėra hipsaritmijos, tačiau stebimi židininiai ar daugiažidininiai epilepsiforminiai pakitimai, rekomenduojamas antrojo pasirinkimo vaistas yra topiramatas. Trečiojo pasirinkimo gydymas – kiti vaistai nuo epilepsijos, ketogeninė dieta [15,36].
- Židinius priepuolius patiriantiems vaikams iki 1 metų amžiaus pirmojo pasirinkimo vaistas yra VGB, vyresniems – topiramatas arba karbamazepinas, po to, apsvarsčius operacinio gydymo galimybę, rinktis kitus VNE arba, esant galimybei, ketogeninę dietą, NVS [15,18]
- Everolimuzas buvo patvirtintas papildomam atsparių židinių epilepsijos priepuolių gydymui TSK sergantiems vaikams, vyresniems nei 2 m. [13,26-28].
- Pasireiškus atoniniams („drop“) arba toniniams priepuoliams (išryškėjus Lennox-Gastaut sindromo klinikai), galima skirti rufinamidą, NVS [15].
- Epilepsijos chirurgija ir NVS svarstyta pacientams, kurių priepuoliai atsparūs gydymui 2 VNE (2A).
- Operacinis gydymas gali būti rekomenduojamas, jei pacientui kartoja židininiai stereotipiniai priepuoliai, jei vyrauja viena priepuolių rūšis, kuri labai įtakoja paciento gyvenimo kokybę, jei matomas

vienas epilepsiforminis židinyss EEG. Operacija nerekomenduojama, jei pacientui kartojasi kelių rūšių priepuoliai.

- Invazinis priešoperacinis paciento tyrimas būtinas, jei nėra aiškios koreliacijos tarp pakitimų EEG ir galvos smegenų MRT arba kartojasi kelių rūšių priepuoliai; nebūtinas, jei randamas vienas židinyss, matoma aiški koreliacija tarp pokyčių EEG, MRT ir klinikinės išraiškos [15].
- Ketogeninės dietos skyrimą rekomenduojama svarstyti anksti (kūdikystėje ar ankstyvoje vaikystėje), jei operacinis gydymas negalimas ar nebuvo efektyvus [18].

3.3. Subependiminė gigantinių ląstelių astrocitoma (*Priedas Nr.7, 3 schema*)

[3,15,27,32,40,42,48-49,52,57,61]

- Patvirtinus TSK sergančiam pacientui SEGA diagnozę ir vykdant ilgalaikę paciento stebėseną, būtinas įvairių specialybių gydytojų bendradarbiavimas, ypatingai vaikų/suaugusių neurologo, radiologo, neurochirurgo bei onkologo, bendro konsiliumo metu skubos ar planine tvarka sprendžiant dėl gydymo taktikos.
- Neurochirurginė intervencija būtina tais atvejais, kai reikalinga neatidėliotina pagalba, kuomet dėl SEGA augimo pasireiškia ūminė likvoro takų blokada, intrakranijinio slėgio didėjimas (ūminė okliuzinė hidrocefalija). Kelių specialistų bendru sutarimu turi būti nuspręsta, ar reikia atlikti chirurginę auglio rezekciją, ar intrakranijinį slėgį mažinti drenuojant arba šuntuojant likvoro takus [61].
- Po to, kai drenavus ar šuntavus likvoro takus, sumažinamas intrakranijinis slėgis, galima skirti everolimuzą siekiant sumažinti auglio tūrį [52].
- Yra nuomonių, kad jei SEGA yra didelė ir nustatoma didelė chirurginės intervencijos rizika, tai siekiant sumažinti naviko tūrį galima prieš operaciją skubiai skirti everolimuzą, aktyviai stebint simptomus bei naviko apimtį ir sprendžiant dėl taktikos (3) [1,40,52,61].
- Jeigu nustatyta didėjanti, bet simptomų nesukelianti SEGA ir neurochirurginės intervencijos skubiai atlikti nereikia, gali būti skiriamas ilgalaikis gydymas mTOR inhibitoriais (everolimuzu), reguliariai atliekant galvos smegenų MRT tyrimus arba atliekama naviko rezekcija [26,32,49,57].
- Jei SEGA yra vienintelė, vienpusė, neinfiltruojanti ir tokio dydžio, kad galimas visiškasis pašalinimas be rizikos veiksnių, taip pat nesant kitų organų pažeidimo simptomų, galima tikėtis gerų chirurginės rezekcijos rezultatų (1).
- Pacientams, turintiems multisisteminių pažeidimų, dauginių ar infiltruojančių SEGA, kurias radikaliai pašalinti būtų sunku, verta svarstyti dėl mTOR inhibitorių skyrimo, nes nustatytas teigiamas everolimuzo poveikis TSK sergantiems pacientams gydant inkstų AML, veido angiofibromą, gydymui atsparią epilepsiją (1).

- Gydomo everolimuzu rezultatų efekto galima tikėtis per pirmuosius 6 gydymo mėnesius, vėliau naviko dydis išlieka stabilus. Gydomo trukmė, remiantis šiuo metu turimais duomenimis, negali būti tiksliai apibrėžta [3].
- Dėl SEGA gydymo taktikos sprendžia gydytojų specialistų konsiliumas, kuriame (jei ištyrus nustatyta ir inkstų pažeidimo požymių) su neurologu/vaikų neurologu, neurochirurgu, radiologu dalyvauja ir nefrologas/ vaikų nefrologas.

3.4. Inkstų angiomiolipomos

3.4.1. Tyrimas ir ilgilaikė stebėseną (Priedas Nr. 8, 4 schema) [2-6,8,39,44,46,49,62,64].

- Pacientams, kuriems nustatytos AML, kasmet vertinama inkstų funkcija (iGFG pagal endogeninio kreatinino klirensą ar aGFG pagal Švarco (*Schwartz*) formulę), AKS, bendras šlapimo tyrimas, proteinurija ir/ar albuminurija (paros ar albumino ir kreatinino santykis vienkartiname šlapime) (1).
- Inkstų AML skaičiaus, dydžio, struktūros ir augimo dinamikos vertinimui kas 1–3 metus visą gyvenimą atliekamas pilvo (inkstų) MRT. Pilvo MRT būtina atlikti pirmą kartą nustatčius TSK diagnozę. Jei MRT nėra galimybės atlikti, atliekami inkstų UG ar KT tyrimai (2A).
- Jei AML dydis < 2 cm, inkstų UG tyrimą rekomenduojama kartoti kas 3-4 metus. Jei AML dydis 2-4 cm, inkstų UG tyrimą rekomenduojama kartoti kasmet arba atlikti pilvo MRT/
- Pacientas vaikų chirurgo/urologo konsultacijai nukreipiamas, esant indikacijoms:
 - Skubioms (įtariant komplikuotą ar kraujuojančią AML);
 - Planinėms:
 - AML su padidėjusia kraujavimo rizika: >4 cm, augančios, su kraujagyslinėmis ≥ 5 mm aneurizmomis;
 - „mažai riebalų turinčios“ AML, kuomet įtariama onkocitoma ar renoceliulinė karcinoma (RCC);
 - AML su maligninės transformacijos požymiais (su nekroze ar kalcifikacija).
- Jei randama „mažai riebalų turinti“ AML ir ji greitai auga (greičiau nei 0,5 cm per metus), rekomenduojama atlikti diagnostinę punkcinę darinio biopsiją, kad būtų galima atskirti AML nuo RCC. Jei punkcinė darinio biopsija kontraindikuotina, rekomenduojama radiologinė stebėseną kas 4-6 savaites (2A).
- Atsiradus ūminiam pilvo skausmui ir įtariant AML komplikacijas (plyšimą, kraujavimą), rekomenduojama pacientui skubiai atlikti pilvo UG ar KT diagnozės patikslinimui. Jei AML komplikuojasi ūminiu kraujavimu, pacientas stacionarizuojamas į specializuotą skyrių.
- Jei TSK sergančio paciento inkstuose randamų cistų dydis <2cm, jų dydžio keitimosi dinamikai vertinti atliekamas inkstų UG tyrimas.

3.4.2 Gydomo taktika [2-5,8,23,39,46,49, 62,64]

- Planinę inkstų AML gydymo taktiką parenka gydytojų specialistų (vaikų nefrologo, vaikų chirurgo/urologo, radiologo) konsiliumas, kuriame dalyvauja ir vaikų neurologas, jei ištyrus pacientą randama nervų sistemos pažeidimo požymių.
- Jei yra simptomų nesukelianti, greitai auganti (greičiau nei 0,5 cm per metus), didesnė nei 3 cm diametro AML, rekomenduojamas pirmojo pasirinkimo gydymas yra everolimuzu (1).
- Jei AML yra mažesnė nei 3 cm, tačiau yra auglių kituose organuose, ypač smegenyse, pirmo pasirinkimo gydymui taip pat rekomenduojama skirti everolimuzo.
- Antrojo pasirinkimo inkstų AML gydymui rekomenduojama selektyvi inksto arterijų embolizacija, inkstus tausojanti rezekcija ar AML abliacija. (2A).
- Jei AML komplikuojasi ūminiu kraujavimu, rekomenduojama selektyvi inksto arterijų embolizacija, po kurios skiriamas poembolizacinio sindromo (PES) gydymas (analgetikais, antiemetikais, kortikosteroidais). Rekomenduojama vengti nefrektomijos (2A).
- Esant „mažai riebalų turinčioms“ AML, kuomet įtariama ar diagnozuojama (po punkcinės biopsijos) RCC, ar esant AML su maligninės transformacijos požymiais (nekroze ar kalcifikacija), rekomenduojamas chirurginis gydymas (inkstus tausojanti rezekcija, rečiau nefrektomija). Jei punkcinė darinio biopsija kontraindikuotina, rekomenduojama radiologinė stebėseną kas 4-6 savaites kartu skiriant gydymą everolimuzu (2A).
- Jei AML yra didesnė nei 4 cm ir yra labai vaskuliarizuota ar yra kraujagyslinės aneurizmos (≥ 5 mm), t.y. didelė kraujavimo rizika, rekomenduojama svarstyti dėl chirurginio gydymo indikacijų (2A).
- Su TSK susijusios inkstų angiomiolipomos (AML) gydymo taktikos algoritmas nurodytas *Prieduose Nr. 8, 4 schemoje*.
- Su TSK susijusios inkstų angiomiolipomos (AML) gydymui vaikams everolimuzo skiriama 4,5 mg/m², vaikams iki 3 metų amžiaus - 7 mg/m². Rekomenduojama vaisto koncentracija kraujyje 3-8 ng/ml. Pradėjus gydymą everolimuzu, jo koncentraciją rekomenduojama tirti vaikams iki 3 metų amžiaus po 1 savaitės, daugiau 3 metų amžiaus po 2 savaitių. Vėliau, esant pastoviai vaisto dozei, koncentraciją tirti kas 3-6 mėnesius [26].
- Jei sergant TSK ir esant inkstų pažeidimo požymiams atsiranda arterinė hipertenzija ir/ar proteinurija/albuminurija, pirmo pasirinkimo gydymui rekomenduojama skirti AKFi. AKFi reikėtų vengti skirti kartu su everolimuzu, nes šis derinys didina angioedemos riziką. Tokiais atvejais rekomenduojama skirti angiotenzino receptorių blokatorius (ARB) (1).

4. PRIEDAI

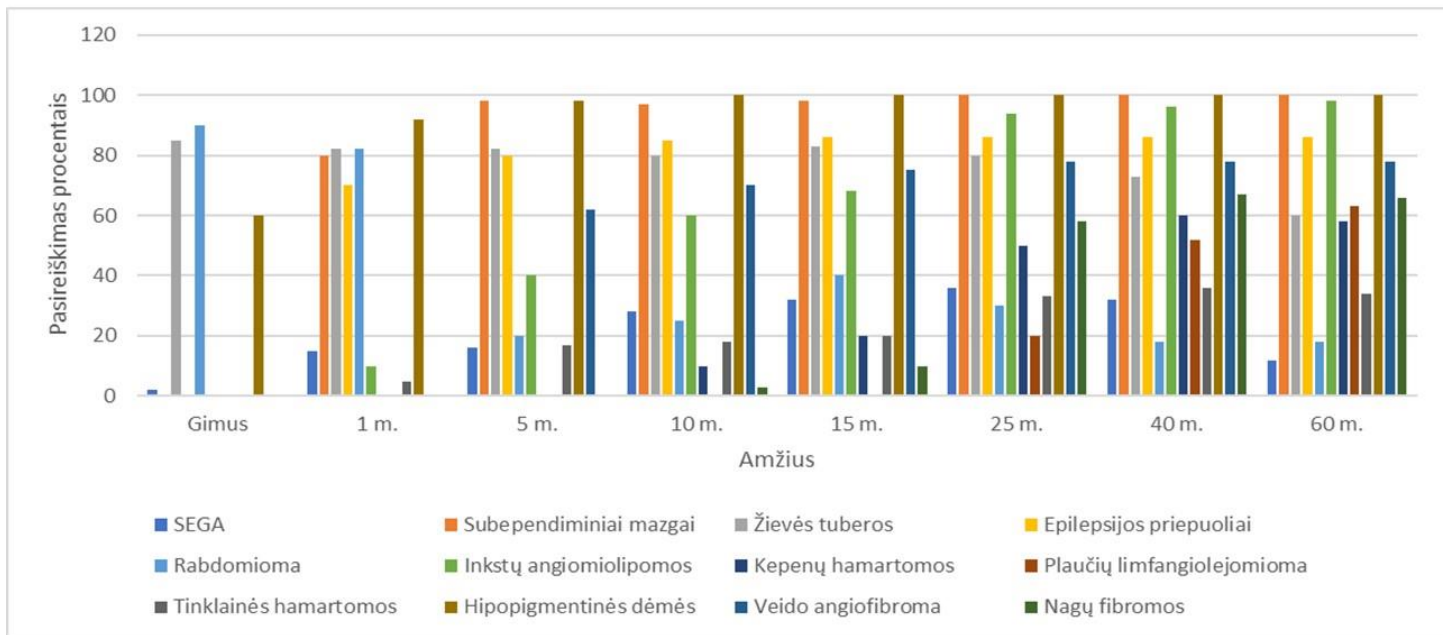
Priedas Nr. 1.

2 lentelė. Tuberozinės sklerozės komplekso klinikiniai požymiai, galimos komplikacijos ir sveikatos priežiūrą vykdančios specialistai.

| Organų sistema | Pažeidimo pobūdis | Simptomai ir komplikacijos | Specialistai (vaikų/suaugusiųjų) |
|----------------|---|---|--|
| Nervų sistema | SEM SEGA Žievės displazija | Gali peraugti į SEGA Okliuzinė hidrocefalija Epilepsija Neuropsichiatriniai sutrikimai | Neurologas Neurochirurgas Radiologas Dietologas Psichologas Psichiatras |
| Inkstai | Angiomiolipoma Cistos | Arterinė hipertenzija Kraujavimas į pilvo ertmę Inkstų nepakankamumas | Nefrologas Urologas Radiologas Onkologas |
| Oda | Hipopigmentinės dėmės Angiofibromos veide „Šagrenės oda“ Galvos srities fibroma Konfeti dėmės Apynagių fibroma | Kosmetinės problemos Trauminiai pažeidimai | Dermatologas |
| Širdis | Rabdomioma | Aritmijos Širdies nepakankamumas | Kardiologas Radiologas |
| Akys | Tinklainės hamartoma Depigmentuoti tinklainės plotai | Galimi regos sutrikimai | Oftalmologas |
| Plaučiai | Limfoleiomiomatozė | Plaučių nepakankamumas | Pumonologas |
| Kiti organai | Kepenų angiomiolipomos Dantų emalio defektai Kaulų cistos Endokrininių liaukų hamartomos | Dažniausiai be simptomų | Radiologas Gastroenterologas Endokrinologas Odontologas |

Priedas Nr. 2.

1 schema. Tuberozinės sklerozės komplekso klinikinių požymių pasireiškimo amžius gyvenimo eigoje.



Priedas Nr. 3

TAND klausimynas (TAND-L, Lifetime version)

Tuberozinės sklerozės kompleksas (TSK) siejamas su įvairiais neuropsichiatriniais sutrikimais, vadinamais TAND (angl. **TSC–Associated–Neuropsychiatric–Disorders**). Visi sergantieji TSK turi mažesnę ar didesnę riziką patirti šiuos sutrikimus ar bent dalį jų. Šių sutrikimų išraiška gali būti labai įvairi, o pobūdis gali kisti gyvenimo eigoje. Šis klausimynas sukurtas siekiant padėti specialistams, pacientams bei jų šeimos nariams geriau atpažinti minimus sutrikimus ir numatyti reikiamus žingsnius.

Naudojimo instrukcija

TAND klausimynas skirtas specialistui, kuris turi patirties ir žinių apie TSK bei bendradarbiauja su TSK sergančiu pacientu ar jo tėvais/globėjais. Klausimynui užpildyti sugaištama 10 minučių, reikia atsakyti į visus klausimus. Jei atsakymas į klausimą yra „taip“, specialistas turėtų detaliau išsiaiškinti sutrikimo pobūdį ir numatyti išsamesnius tyrimus bei pagalbos būdus.

Paciento vardas, pavardė:.....

Gimimo data: // Amžius:

Apklausančiojo vardas, pavardė:.....

Apklauskos data: //

Apklaustojo vardas, pavardė:.....

Pacientas / Tėvai / Globėjai / Kita (apibraukti)

Pradėkime

Kaip žinote, daugelis TSK sergančių pacientų patiria mokymosi, elgesio, protinės raidos, psichikos sveikatos ar panašių sunkumų. Šis klausimynas padės juos išsiaiškinti. Užduosime keletą klausimų. Kai kurie Jums gali pasirodyti reikšmingi, kiti – visai nereikšmingi. Tiesiog atsakykite taip, kaip Jums atrodo. Apklausos pabaigoje įvertinsime, ar nėra kokių nors papildomų ir anksčiau neaptartų sunkumų.

(Tėvus/globėjus apklauskite, pradėdami nuo 1 klausimo, pacientus – nuo 3 klausimo.)

01 Aptarkime ankstyvąją raidą. Kokiam amžiujepradėjo:

- | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| a. Šypsotis | Amžius: <input type="text"/> | Dar ne: <input type="text"/> |
| b. Sėdėti savarankiškai | Amžius: <input type="text"/> | Dar ne: <input type="text"/> |
| c. Eiti savarankiškai | Amžius: <input type="text"/> | Dar ne: <input type="text"/> |
| d. Tart pirmuosius žodžius („mama“, „tete“) | Amžius: <input type="text"/> | Dar ne: <input type="text"/> |
| e. Kalbėti trumpomis frazėmis | Amžius: <input type="text"/> | Dar ne: <input type="text"/> |
| f. Nebesišlapinti į kelnytes dieną | Amžius: <input type="text"/> | Dar ne: <input type="text"/> |
| g. Nebesišlapinti į lovą naktį | Amžius: <input type="text"/> | Dar ne: <input type="text"/> |

02 Dabartiniai įgūdžiai

- a. Kalba: neverbalinė (be žodžių) paprasta (primityvi) kalba sklandi kalba
- b. Savarankiškumas: priklausomas nuo kitų dalinis savarankiškumas savarankiškas
- c. Judrumas: vežimėlyje reikia daug pagalbos nežymiai sutrikęs nesutrikęs

03 Elgesys, keliantis rūpesčių Jums ar aplinkiniams. Ar..... yra pasireiškę žemiau pateikiamų sunkumų:

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| a. Nerimas | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| b. Pažeminta nuotaika | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| c. Ypatingas drovumas | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| d. Nuotaikų svyravimas | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| e. Agresyvumo protrūkiai | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| f. Įniršio priepuoliai | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| g. Savęs žalojimas (mušimas, kandžiojimas, draskymas) | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| h. Kalbinio bendravimo vėlavimas ar stoka | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| i. Įkyrus žodžių ar frazių kartojimas | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| j. Nepakankamas akių kontaktas | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| k. Problemos bendraujant su bendraamžiais | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| l. Įkyrus veiksmų kartojimas (ritualas) | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| m. Nelankstumas, rigidiškumas veikloje, nenoras pokyčių kasdienybėje | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| n. Hiperaktyvumas (nuolatos „užsivedęs“) | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| o. Sunkiai sukaupia ir išlaiko dėmesį | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| p. Nuolat juda, negali nusėdėti vietoje | Ne <input type="checkbox"/> | taip <input type="checkbox"/> |
| q. Impulsyvus, nekantrus (nuolat pertraukia kitus, negali sulaukti savo eilės) | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| r. Valgymo sutrikimas (per daug, per mažai, neįprastas maistas) | Ne <input type="checkbox"/> | taip <input type="checkbox"/> |
| s. Miego sutrikimas (sunku užmigti ar nubusti) | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |

Jei atsakėte TAIP į nors vieną klausimą:

Ar anksčiau šie sunkumai buvo vertinti, ar gavote dėl to pagalbos? Ne Taip

Ar norėtumėte daugiau tyrimų ar pagalbos šia linkme? Ne Taip

04 Sutrikęs elgesys gali būti kai kurių psichiatrinių ligų požymis.

Ar kada norsbuvo nustatyti šie sutrikimai:

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| a. Autistinio spektro sutrikimas | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| b. Nerimo sutrikimas (panika, fobija, atsiskyrimo nerimo sutrikimas) | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| c. Depresinis sutrikimas | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| d. Obsesinis-kompulsinis sutrikimas | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |
| e. Psichozinis sutrikimas (įskaitant šizofreniją) | Ne <input type="checkbox"/> | Taip <input type="checkbox"/> |

Jei atsakėte TAIP į nors vieną klausimą:

Ar anksčiau šie sunkumai buvo vertinti, ar gavote dėl to pagalbos? Ne Taip

Ar norėtumėte daugiau tyrimų ar pagalbos šia linkme? Ne Taip

05 Apie pusei TSK sergančiųjų galimi protiniai sutrikimai ar intelekto stoka

- a. Ar kada nors dėl to nerimavote? Ne Taip
- b. Ar pacientui kada nors buvo atliktas intelekto tyrimas, naudojant specialius testus? Ne Taip
Jei taip, kokie rezultatai? Normalus (IQ > 80)
Ribinis (IQ 70-80)
Lengvas protinis atsilikimas (IQ 50-69)
Vidutinis protinis atsilikimas (IQ 35-49)
Sunkus protinis atsilikimas (IQ 21-34)
Gilus protinis atsilikimas (IQ < 20)
- c. Kaip jūs vertinate protinius gebėjimus? Normalūs
Lengvas-vidutinis atsilikimas
Sunkus-gilus atsilikimas
- d. Ar norėtumėte, kad tai būtų ištirta detaliau? Ne Taip

06 Dauguma TSK sergančių vaikų turi mokymosi sunkumų.

Ar pastebėjote (mokyklinio amžiaus vaikams – dabar, vyresniems - anksčiau) šių sutrikimų?

- a. Skaitymo Netinka Ne Taip
- b. Rašymo Netinka Ne Taip
- c. Žodžių tarimo paraidžiui Netinka Ne Taip
- d. Skaičiavimo Netinka Ne Taip

Jei atsakėte TAIP į nors vieną klausimą:

- Ar buvo tai vertinta detaliau ir skirta pagalba? Ne Taip
- Ar buvo dėl to siūlytos priemonės (papildoma pagalba, individuali programa)? Ne Taip
- Ar norėtumėte detalesnių tyrimų ar pagalbos šia linkme? Ne Taip

07 Daugelis TSK sergančiųjų turi kokių nors smegenų disfunkcijos požymių. Ar esate pastebėję šių sutrikimų:

- a. Atminties (sunku prisiminti buvusių įvykių) Ne Taip
- b. Dėmesio (sunku sukaupti ir išlaikyti dėmesį) Ne Taip
- c. Negali atlikti dviejų ar kelių užduočių tuo pat metu Ne Taip
- d. Erdvinio regėjimo mąstymo sutrikimas (pvz., dėlionės, statyba iš blokelių) Ne Taip
- e. Vykdomo (planavimo, organizavimo, lankstumo) Ne Taip
- f. Orientacija laike ir erdvėje Ne Taip
- Jei atsakėte TAIP į nors vieną klausimą:
- Ar tai buvo vertinta detaliau ir skirta pagalba? Ne Taip
- Ar norėtumėte detalesnių tyrimų ir pagalbos šia linkme? Ne Taip

08 TSK gali kitaip įtakoti paciento gyvenimo būdą/kokybę. Ar esate pastebėję tokių sutrikimų:

- a. Žema savivertė Ne Taip
b. Didelis stresas šeimos aplinkoje (pvz., santykiuose su broliais/seserimis) Ne Taip
c. Labai didelis stresas šeimoje ir tarpusavio santykių krizė Ne Taip

Jei atsakėte TAIP į nors vieną klausimą:

- Ar buvo tai vertinta detaliau ir skirta pagalba? Ne Taip
Ar norėtumėte detalesnių tyrimų ir pagalbos šia linkme? Ne Taip

09 Vertinant visas aptartas problemas – kaip stipriai tai jaudina/verčia nerimauti Jus, pacientą, šeimą?

Visai ne 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Labai

10 Atsižvelgiant į visus aptartus rūpesčius, kuriuos laikytumėte svarbiausiais?

- a.
.....
b.
.....
c.
.....

11 Ar turite kitų rūpesčių dėl paciento neuropsichiatrinės būklės, kurie čia nebuvo aptarti?

- Ne Taip Jei taip -
nurodykite:.....
.....
.....

Ačiū!

12 Apklausančiojo vertinimas apie sutrikimų našą pacientui ir šeimai.

Visai ne 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Labai

Priedas Nr. 4.

3 lentelė. Tuberozinės sklerozės diagnostikos kriterijai [56].

A. Genetiniai diagnostikos kriterijai

Neabejotina TSK liga patvirtinama, jei nustatoma patogeninė *TSC1* ar *TSC2* geno mutacija. Normalus genetinio tyrimo rezultatas neatmeta diagnozės.

B. Klinikiniai diagnostikos kriterijai

Didieji:

1. Hipomelanotinės dėmės (≥ 3 , mažiausiai 5 mm skersmens)
2. Angiofibromos (≥ 3) ar fibrozinės plokštelės galvoje
3. Apynagių fibromos (≥ 2)
4. „Šagrenės oda“ (jungiamojo audinio darinys odoje)
5. Daugybinės tinklainės hamartomos
6. Žievės displazijos (tuberai, radialinės migracijos linijos)
7. Subependiminiai mazgai
8. Subependiminė gigantiškųjų ląstelių astrocitoma
9. Širdies rbdomioma
10. Limfangiolejomiomatozė*
11. Angiomiolipomos (≥ 2)*

* Šių dviejų kriterijų buvimas be kitų požymių neatitinka neabejotinos TSK ligos diagnozės kriterijų.

Mažieji:

1. „Konfeti“ odos pažeidimas
2. Dantų emalio defektai (>3)
3. Burnos ertmės fibromos (≥ 2)
4. Tinklainės achrominė dėmė
5. Daugybinės inkstų cistos
6. Hamartomos kituose organuose, ne inkstuose

Neabejotina TSK diagnozė nustatoma tada, kai randami 2 didieji kriterijai arba 1 didysis ir ≥ 2 mažieji kriterijai.

Galima TSK diagnozė nustatoma tuomet, kai randamas 1 didysis arba ≥ 2 mažieji kriterijai.

Priedas Nr. 5.

4 lentelė. Tuberozinės sklerozės komplekso diagnostikos ir eigos stebėjimo schema [pagal 49].

| Tyrimas | Pradinis tyrimas, įtarus tuberozinę sklerozę | Ilgalaikė stebėseną | | | |
|---------------------------------------|--|---|--|---|--|
| | | VAIKAS | | PILNAMETIS | |
| | | Diagnozė patvirtinta, nors nenustatyta kai kurių simptomų | Diagnozė patvirtinta, kai simptomai ar pokyčiai buvo anksčiau aprašyti | Diagnozė patvirtinta, nors nenustatyta kai kurių simptomų | Diagnozė patvirtinta, kai simptomai ar pokyčiai buvo anksčiau aprašyti |
| Akių tyrimas | X | X^a | X^b | X^a | X^b |
| Galvos smegenų radiologinis tyrimas | X* | X^c | X^d | - | X^c |
| EEG | X | X^e | X^f | - | X^f |
| Širdies echoskopija | X | - | X^g | - | X^g |
| EKG | X | X^k | X^f | X^k | X^f |
| Pilvo organų radiologinis tyrimas | X* | X^c | X^d | X^c | X^d |
| Inkstų funkcijos tyrimas, AKS | X | X^a | X^f | X^a | X^f |
| Dermatologinis tyrimas | X | X^a | X^a | X^a | X^a |
| Dantų, burnos gleivinės tyrimas | X | X^j | X^j | X^j | X^j |
| Plaučių KT | - | - | Xⁱ | X^h | Xⁱ |
| Genetinis tyrimas | X (įtarus ar nustačius klinikinę diagnozę) | - | - | - | - |
| Neuropsichiatrinį funkcijų vertinimas | X (nustačius klinikinę diagnozę) | X^a | X^b | X^a | X^b |

*Tiriant ultragarsu ir nustačius pakitimus ar įtariant jų progresavimą, tikslinga atlikti MRT.

EEG – elektroencefalograma; EKG – elektrokardiograma; AKS – arterinis kraujo spaudimas; KT – kompiuterinė tomografija; MRT – magnetinio rezonanso tomografija.

a 1 kartą per metus

b jei reikia, dažniau nei 1 kartą per metus

c kas 1–3 metus

d jei reikia, dažniau, nei kas 1–3 metus

e įtarus galimą epilepsinį aktyvumą

f pagal reikalą

g kas 1–3 m. iki auglio/auglių regresio

h kas 5–10 m.

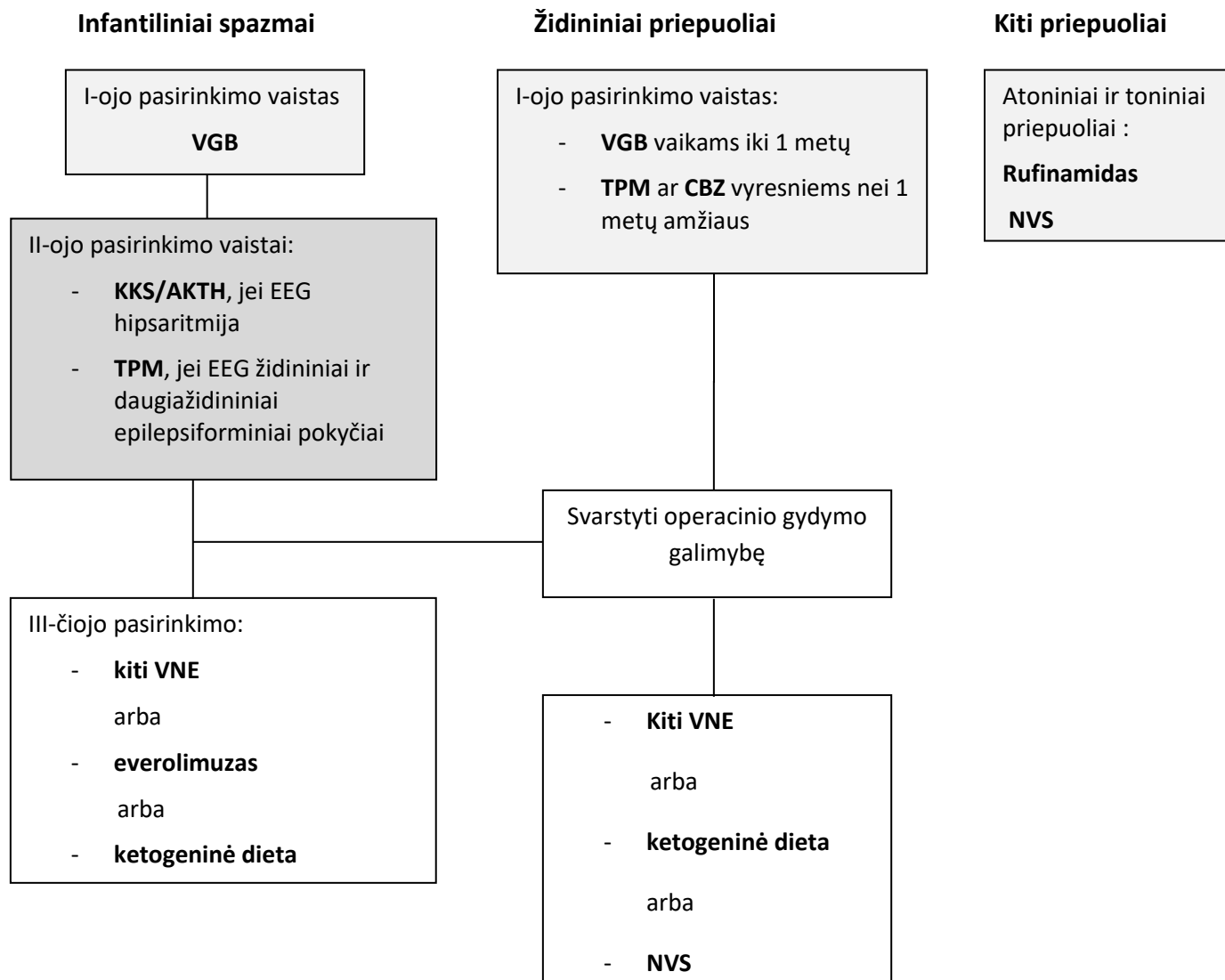
i kas 2–3 metus arba, jei reikia, dažniau

j kas 3–6 mėn.

k kas 3–5 m.

Priedas Nr. 6.

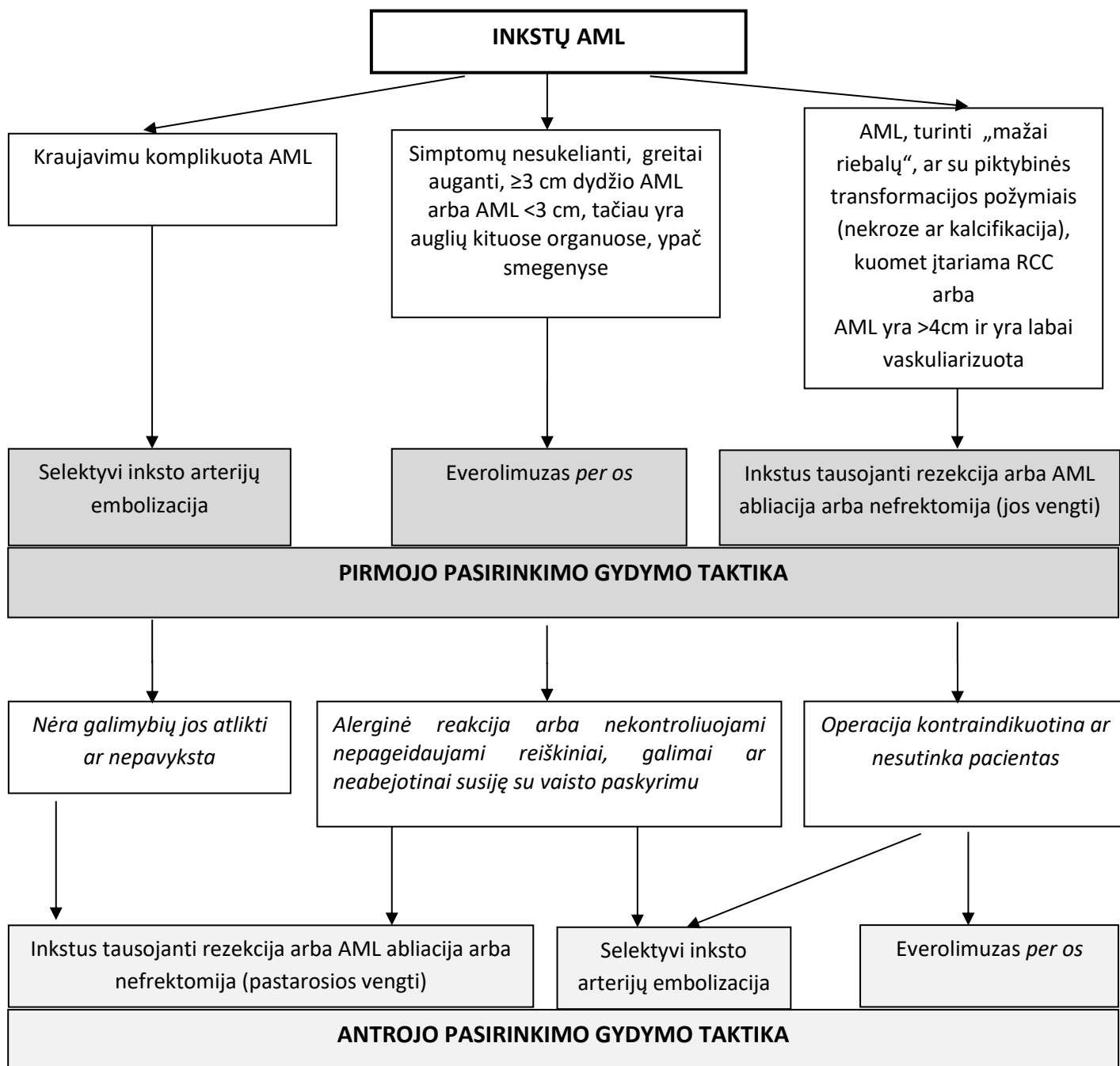
2 schema. Epilepsijos gydymas tuberozine skleroze sergančiam pacientui.



KKS – kortikosteroidai; AKTH – adrenokortikotropinis hormonas, VGB – vigabatrinas, TPM – topiramatas; CBZ – karbamazepinas; NVS – klajoklio nervo (n. vagus) stimuliacija.

Priedas Nr. 8.

4 schema. Su tuberozine skleroze susijusios inkstų angiomiolipomos gydymo algoritmas.



AML – angiomiolipoma; RCC – inkstų ląstelių karcinoma (angl. *renal cell carcinoma*).

5. LITERATŪROS ŠALTINIŲ SĄRAŠAS

1. Arroyo MS, Krueger DA, Broomall E, Stevenson CB, Franz DN. Acute management of symptomatic subependymal giant cell astrocytoma with everolimus. *Pediatr Neurol* 2017;72:81-5.
2. Bissler JJ, Franz DN, Frost MD, Belousova E, Bebin EM, Sparagana S, Berkowitz N, Ridolfi A, Kingswood JC. The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in pediatric patients with tuberous sclerosis being treated for subependymal giant cell astrocytoma. *Pediatr Nephrol* 2018;33:101-109.
3. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Belousova E, Frost MD, Sauter M, Brakemeier S, de Vries PJ, Berkowitz N, Voi M, Peyrard S, Budde K. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS One* 2017; 12(8):e0180939. doi: 10.1371/journal.pone.0180939. eCollection 2017.
4. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, Sauter M, Nonomura N, Brakemeier S, de Vries PJ, Whittemore VH, Chen D, Sahmoud T, Shah G, Lincy J, Lebwohl D, Budde K. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:817-24.
5. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, Sauter M, Nonomura N, Brakemeier S, de Vries PJ, Berkowitz N, Miao S, Segal S, Peyrard S, Budde K. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(1):111-9.
6. Bissler JJ, Nonomura N, Budde K, Zonnenberg BA, Fischereider M, Voi M, Louveau AL, Herbst F, Bebin EM, Curatolo P, Zonta A, Belousova E. Angiomyolipoma rebound tumor growth after discontinuation of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis. *PLoS One* 2018;13(9):e0201005. doi: 10.1371/journal.pone.0201005. eCollection 2018.
7. Both P, Ten Holt L, Mous S, Patist J, Rietman A, Dieleman G, Ten Hoopen L, Vergeer M, de Wit MC, Bindels-de Heus K, Moll H, van Eeghen A. Tuberous sclerosis complex: Concerns and needs of patients and parents from the transitional period to adulthood. *Epilepsy&Behavior* 2018;83:13-21.
8. Brakemeier S, Bachmann F, Budde K. Treatment of renal angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex (TSC) patients. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1137-44.
9. Caban C, Khan N, Hasbani DM, Crino PB. Genetics of tuberous sclerosis complex: implications for clinical practice. *Appl Clin Genet* 2016;10:1-8.
10. Canevini MP, Kotulska-Jozwiak K, Curatolo P, La Briola F, Peron A, Słowińska M, Strzelecka J, Vignoli A, Józwiak S. Current concepts on epilepsy management in tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2018;178(3):299-308.
11. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010;51:1236-41.
12. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372(9639):657-68.
13. Curatolo P. Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) in Tuberous Sclerosis Complex-Associated Epilepsy. *Pediatric Neurology* 2015, 52:281-9.
14. Curatolo P, Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, de Vries PJ, Dlugos DJ, Fan J, Ridolfi A, Pelov D, Voi M, French JA. Adjunctive everolimus for children and adolescents

- with treatment-refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex: post-hoc analysis of the phase 3 EXIST-3 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2(7):495-504.
15. Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R, on behalf of the participants of the TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*; 2012; 16: 582-6.
 16. Curatolo P, Moavero R, J de Vries P. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015;14:733-45.
 17. Curatolo P, Moavero R, van Scheppingen J, Aronica E. mTOR dysregulation and tuberous sclerosis-related epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2018;18(3):185-201.
 18. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, Aronica E, Ferreira JC, Feucht M, Hertzberg C, Jansen AC, Jansen F, Kotulska K, Moavero R, O'Callaghan F, Papavasiliou A, Tzadok M, Jóźwiak S. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018;22(5):738-48.
 19. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L, d'Augères GB, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Kingswood JC, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. 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.
 20. de Vries PJ, Franz DN, Curatolo P, Nabbout R, Neary M, Herbst F, Sully K, Brohan E, Bennett B, Lawson JA. Measuring health-related quality of life in tuberous sclerosis complex - psychometric evaluation of three instruments in individuals with refractory epilepsy. *Front Pharmacol* 2018;9:964. PMID: 30214408.
 21. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, Hook D, King BH, Sahin M, Jansen A. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND checklist. *Pediatr Neurol* 2015;52(1):25-35.
 22. de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, Moavero R, Pearson DA, Curatolo P. A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2018;178(3):309-20.
 23. De Waele L, Lagae L, Mekahli D. Tuberous sclerosis complex: the past and the future. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1771-80.
 24. Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, von Kries R, Heinrich B, Ebrahimi-Fakhari D, Flotats-Bastardas M, Gortner L, Zemlin M, Meyer S. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):117.
 25. Emberti Gialloreti L, Curatolo P. Autism spectrum disorder: why do we know so little? *Front Neurol* 2018;9:670. doi: 10.3389/fneur.2018.00670. eCollection 2018.
 26. European Medicines Agency. Votubia (everolimus): summary of opinion. December 15, 2016. www.ema.europa.eu, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/votubia>.
 27. Fogarasi A, De Waele L, Bartalini G, Jozwiak S, Laforgia N, Verhelst H, Petrak B, Pedespan JM, Witt O, Castellana R, Crippa S, Gislimberti G Gyorsok ZI. EFFECTS: an expanded access program of everolimus for patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *BMC Neurol* 2016;16:126. doi: 10.1186/s12883-016-0658-4.

28. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost MD, Kuperman R, Witt O, Kohrman MH, Flamini JR, Wu JY, Curatolo P, de Vries PJ, Berkowitz N, Niolat J, Jóźwiak S. Long-term use of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex: final results from the EXIST-1 study. *PLoS One* 2016;11(6):e0158476. doi: 10.1371/journal.pone.0158476. eCollection 2016.
29. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, Curatolo P, de Vries PJ, Dlugos DJ, Voi M, Fan J, Vaury A, Pelov D, French JA. Everolimus for treatment-refractory seizures in TSC: Extension of a randomized controlled trial. *Neurol Clin Pract* 2018;8(5):412-20.
30. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, Curatolo P, de Vries PJ, Dlugos DJ, Berkowitz N, Voi M, Peyrard S, Pelov D, Franz DN. 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(10056):2153-63.
31. Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH (eds.). Tuberous Sclerosis Complex. Developmental Perspectives in Psychiatry. *Oxford University Press*, New York – Oxford 1999.
32. Grajkowska W, Kotulska K, Jurkiewicz E, Matyja E. Brain lesions in tuberous sclerosis complex. Review. *Folia Neuropathol* 2010;48:139-49.
33. Hong CH, Tu HP, Lin JR, Lee CH. An estimation of the incidence of tuberous sclerosis complex in a nationwide retrospective cohort study (1997-2010). *Br J Dermatol* 2016;174(6):1282-9.
34. <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=443027>
35. <http://www.orpha.net/>
36. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-35109515407813>
37. www.tscinternational.org/documents/TAND_checklist%202014.pdf
38. Infantilinių spazmų diagnostika ir gydymas <https://sam.lrv.lt/diagnostikos-gydymo-metodikos-ir-rekomendacijos/diagnostikos-ir-gydymo-protokolai>.
39. Janssens P, Van Hoeve K, De Waele L, De Rechter S, Claes KJ, Van de Perre E, Wissing KM, Bammens B, Jansen A, Mekahli D. Renal progression factors in young patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2018;33:2085-93.
40. Jiang T, Du J, Raynald, Wang J, Li C. Presurgical Administration of mTOR inhibitors in patients with large subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *World Neurosurg* 2017;07:1053.e1-1053.e6. doi: 10.1016/j.wneu.2017.08.122.
41. Johnson S, Lazor R, Cordier J-F. Lymphangiomyomatosis. *Orphanet encyclopedia* 2004; <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-LAM.pdf>.
42. Jóźwiak S, Nabbout R, Curatolo P. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Pediatr Neurol* 2013; 348-52.
43. Kingswood C, Bolton P, Crawford P, Harland C, Johnson SR, Sampson JR, Shepherd C, Spink J, Demuth D, Lucchese L, Nasuti P, Gray E, Pinnegar A, Magestro M. The clinical profile of tuberous sclerosis complex (TSC) in the United Kingdom: A retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20(2):296-308.
44. Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L, d'Augères GB, de Vries PJ, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the

TuberOus Sclerosis registry to increase disease Awareness. *Nephrol Dial Transplant* 2018. doi: 10.1093/ndt/gfy063.

45. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, de Vries PJ, Feucht M, Fladrowski C, Gislimberti G, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Nabbout R, O'Callaghan F, Benedik MP, Qin J, Marques R, Sander V, Sauter M, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC; TOSCA consortium and TOSCA investigators. TuberOus Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):2. doi:10.1186/s13023-016-0553-5.
46. Kingswood JC, Jozwiak S, Belousova ED, Frost MD, Kuperman RA, Bebin EM, Korf BR, Flamini JR, Kohrman MH, Sparagana SP, Wu JY, Brechenmacher T, Stein K, Berkowitz N, Bissler JJ, Franz DN. The effect of Everolimus on renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex being treated for subependymal giant cell astrocytoma: subgroup results from the randomized, placebo-controlled, Phase 3 trial EXIST-1. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1203–10.
47. Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J, Jurkiewicz E, Kuczyński D, Kmieć T, Łojarczyk B, Dunin-Wąsowicz D, Józwiak S. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:479-85.
48. Krueger DA, Capal JK, Curatolo P, Devinsky O, Ess K, Tzadok M, Koenig MK, Narayanan V, Ramos F, Jozwiak S, de Vries P, Jansen AC, Wong M, Mowat D, Lawson J, Bruns S, Franz DN; TSCure Research Group. Short-term safety of mTOR inhibitors in infants and very young children with tuberous sclerosis complex (TSC): Multicentre clinical experience. *Eur J Paediatr Neurol* 2018;22(6):1066-73.
49. Krueger DA1, Northrup H; 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;49:255-65.
50. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2009;51(6):1069-77.
51. Leclezio L, Jansen A, Whittmore VH, de Vries PJ. Pilot validation of the Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) Checklist. *Pediatr Neurol* 2015;52:16-24.
52. Moavero R, Carai A, Mastronuzzi A, Marciano S, Graziola F, Vigevano F, Curatolo P. Everolimus alleviates obstructive hydrocephalus due to subependymal giant cell astrocytomas. *Pediatr Neurol* 2017;68:59-63.
53. Moavero R, Coniglio A, Garaci F, Curatolo P. Is mTOR inhibition a systemic treatment for tuberous sclerosis? *Ital J Pediatr* 2013;39:57.
54. Moavero R, Marciano S, Graziola F, Curatolo P. Combined targeted treatment in early onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav Case Rep* 2016;5:13-6.
55. National Comprehensive Cancer Network N. NCCN Guidelines® and Derivative Information Products: User Guide. 2012; <http://www.nccn.org/clinical.asp>.
56. Northrup H, Krueger DA, on behalf of the 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;49:243-54.
57. Pascual-Castroviejo I. Neurosurgical treatment of tuberous sclerosis complex lesions. *Childs Nerv Syst* (2011) 27:1211–1219.

58. Peron A, Vignoli A, La Briola F, Volpi A, Montanari E, Morengi E, Ghelma F, Bulfamante G, Cefalo G, Canevini MP. Do patients with tuberous sclerosis complex have an increased risk for malignancies? *Am J Med Genet* 2016;170(6):1538-44.
59. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, Oliveira ZNP, Rivitti-Machado MCDM. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An Bras Dermatol* 2018;93(3):323-31.
60. Roach ES. Applying the lessons of tuberous sclerosis: The 2015 Hower Award Lecture. *Pediatr Neurol* 2016;63:6-22.
61. Roth JI, Roach ES, Bartels U, Józwiak S, Koenig MK, Weiner HL, Franz DN, Wang HZ. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol* 2012; 49:439-44.
62. Rouviere O, Nivet H, Grenier N, Zini L, Lechevallier E. Kidney damage due to tuberous sclerosis complex: Management recommendations. Diagnostic and interventional imaging. 2013;94:225-37.
63. Song JM1, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol* 2017;40(2):63-84.
64. Torres V.E, Bennett W.M. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. UpToDate 2016; https://www.uptodate.com/contents/renal-manifestations-of-tuberous-sclerosis-complex?source=search_result&search=renal%20manifestations%20of%20tuberous%20sclerosis%20complex&selectedTitle=1~150
65. Vaikų epilepsijos diagnostika ir gydymas. <https://sam.lrv.lt/diagnostikos-gydymo-metodikos-ir-rekomendacijos/diagnostikos-ir-gydymo-protokolai>.
66. Vaikų traukulių diagnostika ir gydymas. <https://sam.lrv.lt/diagnostikos-gydymo-metodikos-ir-rekomendacijos/diagnostikos-ir-gydymo-protokolai>