

Tuberozinės sklerozės kompleksas ir epilepsija. Literatūros apžvalga

I. Kasiulevičiūtė*
R. Praninskienė**

*Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas

**Vilniaus universiteto Medicinos
fakultetas, Klinikinės medicinos
institutas, Vaikų ligų klinika

Santrauka. Tuberozinės sklerozės kompleksas (TSK) – reta genetinė liga. Dėl genų (*TSC1* ir *TSC2*) mutacijų daugelyje organų vystosi augliai. Todėl šiai ligai būdinga klinikinių požymių įvairovė ir jų pasireiškimas tam tikrame amžiuje. Dėl galvos smegenų žievėje besiformuojančių hamartomų (tuberų) naujagimystėje ar ankstyvojoje kūdikystėje encefalogramoje gali būti registruojami epilepsiniai lokalūs pakitimai ar subklinikiniai priepuoliai, dar nesant klinikiniams epilepsijos priepuoliams. Žinoma, kad, esant TSK ir prasidėjus epilepsijos priepuoliams, jie yra sunkiai gydomi vaistais nuo epilepsijos. Todėl sutrinka vaiko pažinimo ir kalbos raida. Paskutinį dešimtmetį daug dėmesio skiriama šios genetinės-struktūrinės epilepsijos ankstyvai diagnostikai ir preklinikinių epilepsijos priepuolių prevenciniam gydymui (vigabatrinu, everolimusu).

Šiame straipsnyje apžvelgėme TSK epilepsiją, ankstyvąją diagnostiką ir prevencinį gydymą.

Raktažodžiai: tuberozinės sklerozės kompleksas, epilepsija, vaikai, vigabatrinas, everolimusas.

ĮVADAS

Tuberozinės sklerozės kompleksas (TSK) (ligos kodas pagal TLK-10-AM Q85.1, ORPHA805) [1] – tai reta autosominiu dominantiniu būdu paveldima ar dėl *de novo* mutacijos atsiradusi liga, pasireiškianti gerybinių auglių (rabdomiomų, hamartomų, angiomiolipomų) formavimusi daugelyje organų (širdyje, smegenyse, inkstuose, odoje) ir trikdančių šių organų funkcijas. Ligos paplitimas vyrauja nuo 1:6 000 iki 1:10 000 gyvų naujagimių. Pirmą kartą 1880 m. ligą aprašė prancūzų neurologas D. M. Bourneville [2]. Žinoma, kad 85–90 % pacientų su klinikiniais TSK požymiais patogeninė mutacija randama viename iš dviejų žinomų navikus supresuojančių genų – *TSC1* (chromoso-

ma 9q34) ar *TSC2* (chromosoma 16p13) [3, 4]. Šios mutacijos skatina mTOR (angl. *mammalian target of rapamycin*) komplekso aktyvinimą [5], kuris nulemia netvarkingą ir nekontroliuojamą ląstelių augimą, nenormalią diferenciaciją ir hamartomų formavimąsi įvairiuose organuose [6].

Vienas iš TSK pažeidžiamų organų – galvos smegenys, kuriose susiformavę žievės ir požiivio tuberais siejami su epilepsijos priežastimi. Epilepsija – viena dažniausių ir ankstyviausių TSK ligų, kurios paplitimas, klinikinių tyrimų duomenimis, siekia iki 90 % [7–9]. Netgi dviem trečdaliams pacientų, pirmą kartą kliniškai diagnozavus TSK, kartu diagnozuojama ir epilepsija, prasidedanti ankstyvojoje kūdikystėje židininiais priepuoliais ar epilepsiniais spazmais [7].

Ankstyvas encefalogramos atlikimas ir epilepsinių pakitimų atpažinimas bei prevencinis dar kliniškai nepasireiškusių priepuolių gydymas stipriai koreliuoja su geresne vaiko raida [10–12]. Klinikiniais tyrimais atskleista, kad prevencinis preklinikinių epilepsijos priepuolių gydymas gali padėti nutolinti ar netgi visiškai išvengti atsparių vaistams nuo epilepsijos (VNE) priepuolių atsiradimą. Šiuo metu yra rekomenduojamas prevencinis gydymas vigabatrinu, everolimusu [13].

Adresas:

Ieva Kasiulevičiūtė
Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
El. paštas ieva.kasiul@gmail.com

© Neurologijos seminarai, 2022. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Lentelė. Tuberozinės sklerozės komplekso klinikinės diagnozės kriterijai (modifikuota pagal Northrup H. ir kt. (2021) [2])

Didieji kriterijai	Mažieji kriterijai
Veido angiofibromos (3) arba fibrozinės plokštelės kaktos srityje	Smegenų baltojoje medžiagoje migracijos linijos
Apynagių fibromos (2)	Dantėnų ir burnos ertmės fibromos (2)
Šagreno dėmės (jungiamojo audinio apgamai)	Ne inkstinės kilmės hamartoma
Hipopigmentinės dėmės (3, bent 5 mm diametro)	Bespalvės tinklainės dėmės
Žievės ir požiečio hamartomos (tuberai)	„Confetti“ tipo odos bėrimai
Daugybinės inkstų hamartomos	Daugybinės inkstų cistos
Subependiminė gigantinių ląstelių astrocitoma	Tiesiosios žarnos polipai - hamartomos
Subependiminiai mazgeliai	Kaulų cistos
Širdies rbdomioma	Daugybinės duobutės dantų emalyje (>3)
Lifangiomiomatozė	
Inkstų angiomiolipomos (2)	

TUBEROZINĖS SKLEROZĖS KOMPLEKSO GENŲ MUTACIJOS

Su TSK siejamos dviejų genų mutacijos – *TSC1* ir *TSC2*. *TSC2* geno mutacija yra paplitusi kur kas dažniau nei *TSC1* geno mutacija [14]. Maždaug trečdalis *TSC1* ir *TSC2* mutacijų yra paveldimos autosominiu dominantiniu būdu, tačiau net dviem trečdaliams atvejų yra dėl *de novo* mutacijų [7, 15].

Tarptautinėse TSK 2021 m. rekomendacijose nurodoma atlikti trijų giminės kartų analizę, kad būtų galima nustatyti asmenis, turinčius didesnę riziką dėl TSK. Taip pat teigiama, kad genetinis testavimas ir genetinė konsultacija turėtų būti pasiūlyta individams su TSK ir jų pirmos kartos giminaičiams, jei tai nebuvo atlikta anksčiau [2].

Patogeninių variantų *TSC1* ar *TSC2* gene nustatymas yra pakankamas TSK diagnozei, net jei kliniškai dar nėra randama jokių požymių. Tai yra svarbus aspektas, atsižvelgiant į tai, kad TSK klinikiniai požymiai atsiranda tam tikrame amžiuje [16, 17]. Reikėtų paminėti ir kitą šio aspekto pusę – 10–15 % pacientų, su TSK atitinkančiais klinikiniais diagnostiniais kriterijais, nėra randama patogeninių mutacijų, tačiau tai taip pat neleidžia atmesti šios diagnozės [18].

TUBEROZINĖS SKLEROZĖS KOMPLEKSO DIAGNOSTIKA

Siekiant laiku skirti prevencinį gydymą preklinikiems epilepsijos priepuoliams, išvengiant minėtų pasekmių, labai svarbu anksti įtarti TSK ir parinkti tyrimo metodus.

TSK klinikinė diagnozė patvirtinama remiantis didžiaisiais ir mažaisiais kriterijais, pavaizduotais lentelėje. Neabejotina tuberozinės sklerozės diagnozė – 2 didieji kriterijai arba 1 didysis ir 2 mažieji kriterijai [2].

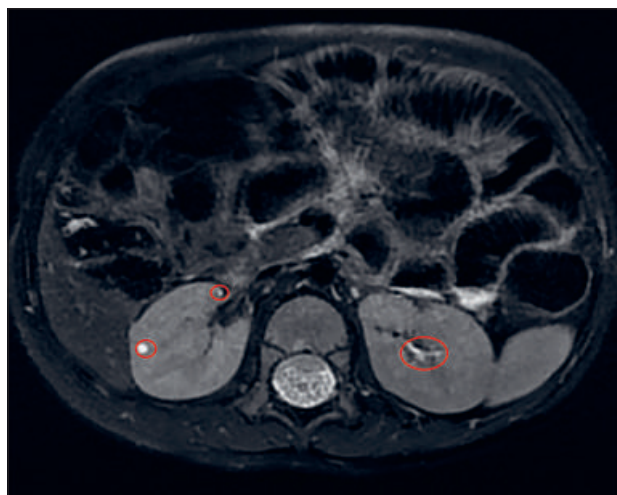
Anot kai kurių tyrimų, širdies rbdomiomos, epilepsija ir pakitimai odoje yra vieni dažniausių ir pirmųjų požymių kūdikystėje [14, 16, 19]. Žinoma, kad net 30–35 % atvejų širdies rbdomiomos randamos dar prenataliai [14, 16], o

apie 41 % atvejų įvairūs kiti pakitimai (odoje, galvos smegenų žievėje) randami iškart po gimimo arba per pirmąjį gyvenimo mėnesį [16].

Įtariant TSK, pacientams turėtų būti atliekama 12 derivacijų elektrokardiograma (EKG) ir širdies ultragarsinis tyrimas, kad būtų galima diagnozuoti ir įvertinti rbdomiomas bei aritmijas [2, 20]. Visiems pacientams rekomenduojama išsami odos apžiūra, naudojant Vudo lempą, ir dermatologo konsultacija ankstyvojoje kūdikystėje. Aortos aneurizmos, kepenų hamartomos, kasos neuroendokrininiai navikai ar kiti pakitimai pilvo srityje gali būti randami dėl TSK, atlikus magnetinio rezonanso tomografiją (MRT) [21]. Atliekant galvos smegenų MRT, kartu rekomenduojama atlikti ir pilvo organų MRT tyrimą [2]. Siekiant iširti tiksliau, pacientams su normalia inkstų funkcija (glomerulų filtracijos greitis (GFG) >60 mL/min/1,73 m²) gali būti naudojama kompiuterinė tomografija su intraveniniu kontrastavimu, padedanti geriau identifikuoti inkstų cistas ar mažai lipidų / riebalų turinčias angiomiolipomas [22–24]. 1 paveiksle matomi 36 mėnesių berniuko, sergančio TSK ir gydomo Santaros klinikų Vaikų ligoninėje vigabatrinu bei valproine rūgštimi, pilvo organų MRT. Inkstuose stebimos kelios 2–4 mm dydžio cistos, nekaupiančios kontrastinės medžiagos.

Labai svarbu yra iširti galvos smegenis. Flotats-Bastardas M ir kt. (2018) atliktu daugiacentriu tyrimu atskleidė, kad net 47 iš 54 (87 %) pacientų randami pakitimai galvos smegenyse [14]. Galvos smegenyse gali būti kelių rūšių pakitimų: subependiminiai mazgeliai, subependiminė gigantinių ląstelių astrocitoma, migracijos linijos, tuberai. Žinoma, kad, vaikui augant, pokyčiai keičiasi, todėl kas 1–2 metus nuolat atliekami kontroliniai MRT tyrimai. Daugybiniai tuberai žievėje ir požievyje su radialinės migracijos linijomis matomi 18 mėnesių mergaitei su TSK atliktoje galvos smegenų MRT (2 pav.).

Visiems pacientams, įtariant TSK, rekomenduojama atlikti galvos smegenų MRT ir iširti dėl žievės, požiečio tuberų, kitų tipų neuronų migracijos defektų, požiečių mazgų ir požiečio didelių ląstelių astrocitomos (SEGA) [2]. Jei negalima atlikti MRT, kiti galimi, tačiau mažiau tikslūs, ištyrimo būdai yra kompiuterinė tomografija arba

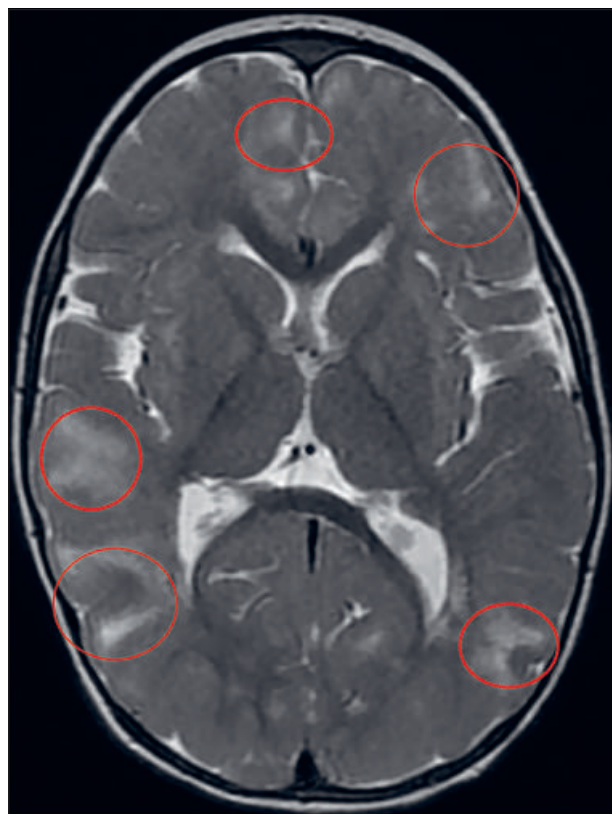


1 pav. Cistos inkstuose

galvos smegenų ultragarsinis tyrimas, atliekamas naujagimiams ir kūdikiams, kol didysis momenėlis yra neužsidaręs [2, 25]. Anksti radus pakitimų galvos smegenyse ir žinant, kad, vaikui augant, pokyčiai keičiasi, kas 1–2 metus reguliariai atliekami galvos smegenų kontroliniai MRT tyrimai.

TUBEROZINĖS SKLEROZĖS KOMPLEKSAS IR EPILEPSIJA

Židininiai epilepsijos priepuoliai ir epilepsiniai spazmai yra dažni ir būdingi 63–78 % vaikų su TSK. Didžiajai daliai vaikų diagnozuojama genetinė-struktūrinė epilepsija, nes jie patiria kartotinius priepuolius per pirmuosius savo gyvenimo metus [14, 26]. Su TSK susijusių preklinikinių epilepsijos priepuolių ankstyva diagnostika ir gydymas kūdikystėje siejami su sėkmingesniu gydymu, išvengiant atsparių vaistų nuo epilepsijos priepuolių atsiradimo [10,

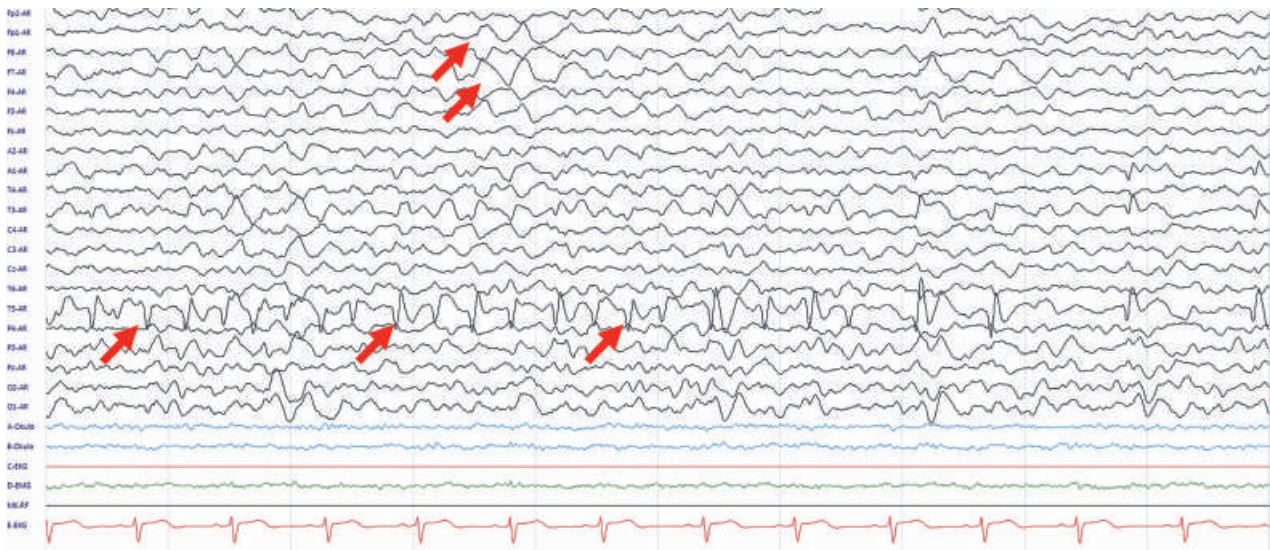


2 pav. Galvos smegenų MRT: daugybiniai tuberiai žievėje ir požiėvyje

13]. Žinoma, kad VNE atspari epilepsija stipriai koreliuoja su pažinimo ir kalbos raidos sutrikimais [4, 10, 26].

Dėl minėtų priežasčių, nustatius TSK diagnozę, yra svarbu pacientui atlikti kompiuterinės elektroencefalografijos tyrimą (EEG) (miego, budrumo) su vaizdo registravimu, net jei prieš tai pacientas nebuvo patyręs klinikinių traukulių (židininų epilepsijos priepuolių, epilepsinių spazmų ar kitokių priepuolių). Vaikus prižiūrinčius tėvus ar kitus asmenis svarbu išmokyti atpažinti epilepsijos priepuolius, juos filmuoti [16]. Jeigu įtariami epilepsiniai spazmai, židininiai priepuoliai, bet jie nėra kliniškai patvirtinti, EEG randami nespecifiniai pakitimai, pacientui turėtų būti atliekamas 8–24 valandų EEG tyrimas su vaizdo registracija, kurio metu būtų ilgai registruojamas galvos smegenų žievės aktyvumas budrumo ir miego metu [27, 28]. 36 mėnesių berniukui su TSK EEG registruoti židininiai epilepsiniai pakitimai kairėje kaktinėje ir smilkininėje srityse (3 pav.).

Kūdikiams su TSK be klinikinių epilepsijos priepuolių turėtų būti atliekami kontroliniai EEG (budrumo ir miego) tyrimai kas 6 savaites iki 12 mėnesių amžiaus ir kas 3 mėnesius iki 24 mėnesių amžiaus. Žinoma, kad pakitimai EEG yra susiję su klinikinių epilepsijos priepuolių pradžia ir galimybe kuo anksčiau pradėti prevencinį gydymą VNE [27, 28]. Prevencinio gydymo svarbą įrodo ir tai, kad kur kas daugiau vaikų, gydytų pagal standartinį planą (VNE skiriant jau prasidėjus klinikiniams priepuoliams), patyrė sunkios eigos klinikinius epilepsijos priepuolius, lyginant su pacientais, esančiais prevencinėje gydymo grupėje



3 pav. 36 mėnesių berniuko EEG

(vaistus skiriant preklinikiniu periodu) (96 % lyginant su 50 %; $p = 0,001$) [29].

TUBEROZINĖS SKLEROZĖS KOMPLEKSAS IR RAIDOS SUTRIKIMAS

Remiantis Flotats-Bastardas M. ir kt. (2018) atliktu daugiacentriu tyrimu, 28 iš 54 (52 %) pacientų diagnozuoti raidos sutrikimai, kurie statistiškai siejosi su anksčiau diagnozuota SEGA ir epilepsija ($p = 0,001$ ir $0,043$, atitinkamai). Neuropsichiatriniai sutrikimai diagnozuoti 8 iš 54 (15 %) pacientų, iš kurių 5 nustatyti autizmo spektro sutrikimai [14].

VNE atspari epilepsija labai susijusi su TAND (angl. *TSC associated neuropsychiatric disorder*, TSK, susijęs su neuropsichiatriniais sutrikimais) ir pažinimo funkcijų sutrikimu [30]. Terminas TAND pirmą kartą aprašytas 2013 m. [31] ir nuo to laiko priimtas laikyti terminu, siejančiu neuropsichiatrinis sutrikimus, atsiradusius dėl TSK. Tai elgesio, intelekto, mokymosi sunkumai, psichiatriniai, neuropsichologiniai, psichosocialiniai sutrikimai [2]. Rekomenduojama, kad visiems pacientams su TSK būtų atliktas išsamus TAND simptomų įvertinimas, siekiant sudaryti individualų problemų korekcijos planą [32].

Pažinimo funkcijų sutrikimas (žemi intelekto koeficiento (IQ) rodikliai) ir VNE epilepsijos priepuoliai yra didieji faktoriai, neigiamai veikiantys paciento ir jo šeimos gyvenimo kokybę [33]. VNE atspari epilepsija yra viena svarbiausių socioekonominių problemų, susijusių su epilepsija [34]. Taigi, prevencinis epilepsijos gydymas yra neatsiejama dalis, siekiant geresnių išiečių vaikams su TSK.

Jozwiak S. ir kt. (2019) Lenkijoje atliktas tyrimas atskleidė, kad ilgalaikės neuropsichologinės problemos buvo geresnės prevencinėje grupėje, nei standartinio gydymo grupėje (vidutinis IQ – 94, lyginant su 46; $p < 0,03$), ir gerokai mažesniai pacientų skaičiui buvo diagnozuotas in-

telekto sutrikimas (21 %), lyginant su standartinio gydymo kohorta (72 %; $p = 0,003$). Taip pat tyrimas patvirtino, kad ankstyva TSK diagnozė leidžia greičiau pradėti prevencinį gydymą ir sumažina VNE skyrimo poreikį mokyklinio amžiaus vaikams (35 %) bei VNE atsparios epilepsijos išsivystymo riziką (29 %) [29].

TUBEROZINĖS SKLEROZĖS KOMPLEKSAS IR EPILEPSIJOS GYDYMAS

Pagal Tarptautines TSK rekomendacijas [2], vigabatriną turėtų būti skiriamas kaip pirmojo pasirinkimo vaistas kūdikių epilepsiniams spazmams ir židininiais epilepsijos priepuoliams gydyti, dozę titruojant iki 100–150 mg/kg/parai [35]. 2021 m. atliktame EPISTOP klinikiniame tyrime buvo įrodyta, kad prevencinis vigabatriną skyrimas sumažino židininį epilepsijos priepuolių, epilepsinių (infantilinių) spazmų ir VNE atsparios epilepsijos atsiradimą, tačiau nebuvo rasta reikšmingo skirtumo, analizuojant 2 metų amžiuje prasidedantį raidos sutrikimą (autizmą) [13, 36]. Kitame Jozwiak S. ir kt. (2019) atliktame tyrime atskleista, kad prevencinio gydymo vigabatrinu grupėje vartojamų VNE skaičius buvo mažesnis (vidurkis – 0,9, lyginant su 1,6; $p < 0,04$) ir didesnė tikimybė ilgalaikėje perspektyvoje saugiai ir sėkmingai nutraukti šių vaistų vartojimą, lyginant su standartinio gydymo grupe (55 % lyginant su 17 %; $p < 0,03$) [29].

Visgi vigabatriną skiriantis gydytojas turi žinoti ir išspėti apie galimus šalutinius poveikius, tokius kaip toksinis inkstų pakenkimas, siejamas su periferinės regos sutrikimu. Galimos VNE atsparios epilepsijos rizikos ir prevencinio gydymo sukelti šalutiniai poveikiai turėtų būti išsamiai aptarti su paciento tėvais ar globėjais [2].

Jeigu miego EEG registruojamas hipsaritmijos ir (ar) epilepsinių (infantilinių) spazmų kliniškai nesuretėja per 2 savaites vartojant vigabatriną, rekomenduojama papildomai skirti adrenokortikotropinio hormono (AKTH), sin-

tetinio adrenokortikotropinio hormono ar prednizolono, kaip antro pasirinkimo vaistus [2, 37].

Słowińska M. ir kt. (2021) atskleidė, kad vigabatrinas yra dažniausiai vartojamas vaistas prevenciniame epilepsijos priepuolių gydyme, tačiau reikėtų nepamiršti ir kitų VNE bei patogenezės grandinę veikiančių everolimusą [38].

Everolimusas (mTOR inhibitorius) yra oficialiai patvirtintas kaip papildomas efektyvus vaistas, gydant TSK epilepsijos priepuolius, kartu su kitais VNE [37, 39]. Lechuga L. ir Franz D. N. (2019) savo straipsnyje aprašė 4 vaikus, sėkmingai gydytus everolimusu. Visiems tyrime dalyvavusiems pacientams 50 % sumažėjo traukulių, o vienam pacientui traukuliai nebesikartojė. Vaisto šalutiniai poveikiai buvo minimalūs ir savaime praeinantys [40]. Kotulska K. ir kt. (2013) pateikė tyrimą, kuriame dalyvavo 2 monozygotinės dvynės su diagnozuotu TSK ir nustatytais smegenų augliais (SEGA). Vienai iš seserų 4 metų amžiuje buvo skirtas gydymas everolimusu ir po 24 mėnesių stebėtas naviko masės sumažėjimas, taip pat neatsirado epilepsijos priepuolių ar kitų naujų simptomų. Tuo tarpu seseriai, kuriai gydymas nebuvo taikytas, naviko dydis išliko toks pats, atsirado angiofibromų veide ir inkstų navikas [41]. Cardamone M. ir kt. (2014) atlikto tyrimo metu atskleidė, kad 4 pacientams, 12 mėnesių vartojusiems mTOR inhibitorius, buvo nustatytas reikšmingas smegenų naviko (SEGA) tūrio sumažėjimas ($p < 0,04$), gera epilepsijos priepuolių kontrolė. Vaistai buvo gerai toleruojami, tačiau stebimi ir šalutiniai poveikiai – dislipidemija (3 iš 13 pacientų), gingivitas (1 iš 13), anoreksija (1 iš 13) ir lengvi gastrointestiniai simptomai [42].

Taip pat aprašomas ir kanabidiolis (CBD), dažniausiai skiriamas VNE atsparioms epilepsijos formoms gydyti pacientams su TSK, jau esant klinikiniam priepuoliams. Hess E. J. ir kt. (2016) atliktame tyrime pastebėjo, kad po 3 mėnesių CBD vartojimo epilepsijos priepuolių sumažėjo apie 48,8 %, tačiau 3 mėnesius greta CBD pridėjus klobazamą buvo dar geresnė priepuolių kontrolė [43].

Galimas ir nemedikamentinis gydymas ketogenine dieta [44, 45] ar žemo glikeminio indekso dieta, kurios taip pat gali būti efektyvios, gydant dėl TSK atsparius VNE ir steroidams epilepsijos priepuolius (infantilinius spazmus ir kt.).

Turi būti svarstomas su TSK susijusios genetinės-struktūrinės epilepsijos chirurginis gydymo metodas, jeigu pacientų priepuoliai yra atsparūs VNE, steroidams, dietoms [46–48]. Tokiems pacientams galėtų būti efektyvi klajoklio nervo stimuliacija, implantuojant klajoklio nervo stimuliatorių, jeigu kitas chirurginis gydymas (tubero šalinimas, kolozotomija ar kt.) buvo nesėkmingas arba neįmanomas [49].

IŠVADA

Su TSK susiję galvos smegenų žievėje esantys struktūriniai pakitimai lemia VNE atsparios epilepsijos atsiradimą. Sutrikusi vaiko raida, atsirandanti neuropsichiatrinės problemos turi įtakos vaiko ir šeimos gyvenimo kokybei.

Kiekvienais metais daugėja klinikinių tyrimų su TSK susijusios genetinės-struktūrinės epilepsijos tema, o su VNE atsparia epilepsija susiję raidos sutrikimai yra vienas iš dažnai minimų šios temos aspektų. Dėl šios priežasties analizuojamas prevencinis preklinikinių epilepsijos priepuolių gydymas VNE (vigabatrinu) ir everolimusu. Būtina atlikti didesnės apimties ir daugiau klinikinių daugiacentrių tyrimų, kad būtų galima dar tiksliau parengti individualias rekomendacijas ankstyvai preklinikinių epilepsijos priepuolių diagnostikai, gydymui, o ir po atsiradusių klinikinių epilepsijos priepuolių tinkamam gydymo metodui parinkti.

Literatūra

1. The portal for rare diseases and orphan drugs. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=805
2. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr Neurol* 2021; 123: 50–66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011>
3. Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. *Epilepsia* 2007; 48(8): 1477–84. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01117.x>
4. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010; 51(7): 1236–41. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x>
5. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615: 125–7. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb37754.x>
6. Borkowska J, Schwartz RA, Kotulska K, et al. Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis. *Int J Dermatol* 2011; 50(1): 13–20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04727.x>
7. Holmes GL, Stafstrom CE, Tuberous Sclerosis Study Group. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia* 2007; 48(4): 617–30. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01035.x>
8. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, et al. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66(8): 792–6. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)61196-3](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)61196-3)
9. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. On the incidence of fits and mental retardation in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1991; 28(6): 395–7. <https://doi.org/10.1136/jmg.28.6.395>
10. Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, et al. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14: 146–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.03.003>
11. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010; 51: 1236–41. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x>
12. Jozwiak S, Kotulska K, Domanska-Pakiela D, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 424–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.03.010>

13. Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, et al. Prevention of epilepsy in infants with tuberous sclerosis complex in the EPISTOP trial. *Ann Neurol* 2021; 89: 304–14. <https://doi.org/10.1002/ana.25956>
14. Flotats-Bastardas M, Ebrahimi-Fakhari D, Gortner L, et al. Diagnosis and treatment of tuberous sclerosis manifestations in children: a multicenter study. *Neuropediatrics* 2018; 49(3): 193–9. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1637738>
15. Henske EP, Jozwiak S, Kingswood JC, et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.35>
16. Davis PE, Filip-Dhima R, Sideridis G, et al. Presentation and diagnosis of tuberous sclerosis complex in infants. *Pediatrics* 2017; 140(6): e20164040. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-4040>
17. Kingswood JC, d'Augeres GB, Belousova E, et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 2. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0553-5>
18. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005637>
19. Ebrahimi-Fakhari D, Meyer S, Vogt T, et al. Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC). *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15(07): 695–700. <https://doi.org/10.1111/ddg.13264>
20. Hinton RB, Prakash A, Romp RL, et al. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the international tuberous sclerosis consensus group. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(6): e001493. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001493>
21. Kingswood C, Bolton P, Crawford P, et al. 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* 2015; 20: 296–308. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.11.011>
22. Gilligan LA, Davenport MS, Trout AT, et al. Risk of acute kidney injury following contrast-enhanced CT in hospitalized pediatric patients: a propensity score analysis. *Radiology* 2020; 294: 548–56. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191931>
23. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, et al. Risk of acute kidney injury after intravenous contrast media administration. *Ann Emerg Med* 2017; 69(5): 577–86.e4. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.11.021>
24. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, et al. Use of intravenous iodinated contrast media in patients with kidney disease: consensus statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology* 2020; 294: 660–8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019192094>
25. Kalantari BN, Salamon N. Neuroimaging of tuberous sclerosis: spectrum of pathologic findings and frontiers in imaging. *Am J Roentgenol* 2008; 190: W304–9. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2928>
26. Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, et al. Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2017; 70: 245–52. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.02.007>
27. De Ridder J, Verhelle B, Vervisch J, et al. Early epileptiform EEG activity in infants with tuberous sclerosis complex predicts epilepsy and neurodevelopmental outcomes. *Epilepsia* 2021; 62: 1208–19. <https://doi.org/10.1111/epi.16892>
28. Wu JY, Goyal M, Peters JM, et al. Scalp EEG spikes predict impending epilepsy in TSC infants: a longitudinal observational study. *Epilepsia* 2019; 60: 2428–36. <https://doi.org/10.1111/epi.16379>
29. Jozwiak S, Słowińska M, Borkowska J, et al. Preventive antiepileptic treatment in tuberous sclerosis complex: a long-term, prospective trial. *Pediatr Neurol* 2019; 101: 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.07.008>
30. Welin KO, Carlqvist P, Svensson A, et al. Epilepsy in tuberous sclerosis patients in Sweden – healthcare utilization, treatment, morbidity, and mortality using national register data. *Seizure* 2017; 53: 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.10.005>
31. Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255–65. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002>
32. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 25–35. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004>
33. Rentz AM, Skalicky AM, Pashos CL, et al. Caring for children with tuberous sclerosis complex: what is the physical and mental health impact on caregivers? *J Child Neurol* 2015; 30: 1574–81. <https://doi.org/10.1177/0883073815575364>
34. Baulac M, de Boer H, Elger Ch, et al. Epilepsy priorities in Europe: a report of the ILAE-IBE Epilepsy Advocacy Europe Task Force. *Epilepsia* 2015; 56: 1687–95. <https://doi.org/10.1111/epi.13201>
35. Curatolo P, Jozwiak S, Nabbout R, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16(6): 582–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.05.004>
36. Moavero R, Kotulska K, Lagae L, et al. Is autism driven by epilepsy in infants with tuberous sclerosis complex? *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7: 1371–81. <https://doi.org/10.1002/acn3.51128>
37. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31419-2)
38. Słowińska M, Kotulska K, Szymańska S, et al. Approach to preventive epilepsy treatment in tuberous sclerosis complex and current clinical practice in 23 countries. *Pediatr Neurol* 2021; 115: 21–7. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.11.003>
39. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, et al. Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex: a placebo-controlled randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021; 78: 285–92. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4607>
40. Lechuga L, Franz DN. Everolimus as adjunctive therapy for tuberous sclerosis complex-associated partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother* 2019; 19(10): 913–25. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1635457>

41. Kotulska K, Borkowska J, Jozwiak S. Possible prevention of tuberous sclerosis complex lesions. *Pediatrics* 2013; 132(1): e239–42. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3607>
42. Cardamone M, Flanagan D, Mowat D, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors for intractable epilepsy and subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2014; 164(5): 1195–200. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.053>
43. Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2016; 57(10): 1617–24. <https://doi.org/10.1111/epi.13499>
44. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, et al. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005; 46: 1684–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00266.x>
45. Park S, Lee EJ, Eom S, et al. Ketogenic diet for the management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex in children. *J Epilepsy Res* 2017; 7: 45–9. <https://doi.org/10.14581/jer.17008>
46. Fallah A, Rodgers SD, Weil AG, et al. Resective epilepsy surgery for tuberous sclerosis in children: determining predictors of seizure outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Neurosurgery* 2015; 77(4): 517–24; discussion 524. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000875>
47. Liu S, Yu T, Guan Y, et al. Resective epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: a nationwide multicentre retrospective study from China. *Brain* 2020; 143: 570–81. <https://doi.org/10.1093/brain/awz411>
48. Vannicola C, Tassi L, Barba C, et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: results and analysis of predictors from a multicenter study. *J Neurol Sci* 2021; 427: 117506. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117506>
49. Grioni D, Landi A. Does vagal nerve stimulation treat drug-resistant epilepsy in patients with tuberous sclerosis complex? *World Neurosurg* 2019; 121: 251–3. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.077>

I. Kasiulevičiūtė, R. Praninskienė

EPILEPSY AND PREVENTIVE ANTIEPILEPTIC TREATMENT IN TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX. LITERATURE REVIEW

Summary

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a rare genetic disorder characterized by the presence of benign tumors in many organs. The pathogenic mutation is found in either the *TSC1* or *TSC2* tumor suppressor genes. The presence of cortical or subcortical tubers is associated with focal epileptiform discharges on the electroencephalogram and subclinical seizures prior to the onset of clinical seizures. It is known that epileptic seizures in tuberous sclerosis are very resistant to the treatment, therefore, developmental delay usually occurs. In the last decade, more attention has been paid to early recognition and control of seizures (with vigabatrin or everolimus) in tuberous sclerosis complex, as this is highly correlated with improved developmental and neurological outcomes.

The article reviews epilepsy and preventive antiepileptic treatment for tuberous sclerosis complex.

Keywords: tuberous sclerosis complex, epilepsy, children, preventive treatment, vigabatrin.

Gauta:
2022 03 22

Primta spaudai:
2022 04 12