

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Epilepsinės encefalopatijos

Epileptic encephalopathies

Ieva Kasiulevičiūtė VI kursas, 1 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Vaikų ligų klinika**

Darbo vadovas

Dr. Rūta Praninskienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

2022-05-18

Studento elektroninio pašto adresas ieva.kasiuleviciute@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Įvadas. Epilepsinė encefalopatija būna dėl sunkios, vaistams atsparios epilepsijos formos, kuri prasideda kūdikystėje ir nulemia sunkius pažinimo funkcijų bei elgesio sutrikimus. Viena iš priežasčių, dėl kurios eigoje gali pasireikšti epilepsinė encefalopatija – dėl tuberozinės sklerozės komplekso nekontroliuojamais traukuliais prasidėjusi genetinė-struktūrinė epilepsija. Todėl rekomenduojamas prevencinis preklinikinių traukulių gydymas vigabatriniu, everolimusu.

Metodai. Atlikta tuberozinės sklerozės kompleksu sergančių vaikų (12 - 48 mėnesių amžiaus) retrospektyvinė analizė klinikinių, genetinių, neurodiagnostinių duomenų ir gydymo, kuriems skirtas preklinikinių epilepsijos priepuolių prevencinis gydymas vaistu nuo epilepsijos Vilniaus universiteto ligoninėje, Santaros klinikų Pediatrijos centre, Vaikų Neurologijos skyriuje 2017-2022 metais.

Rezultatai. Visiems 3 atvejams (1 mergaitė, 2 berniukai) tuberozinės sklerozės komplekso diagnozė nustatyta pagal klinikinius požymius, vėliau patvirtinta po gimimo atlikus genetinius tyrimus (TSC1 - 1 pacientui, TSC2 - 2 pacientams). Smegenų magnetinio rezonanso tyrime rasti tuberais žievėje ir subependiminiai mazgai, o elektroencefalogramoje registruoti židininiai ir/ar generalizuoti epilepsiniai pakitimai be klinikinės koreliacijos video stebėsenoje. Per pirmuosius 1 - 6 pacientų gyvenimo mėnesius visiems pradėtas prevencinis preklinikinių epilepsijos gydymas vigabatriniu. 2 pacientams su TSC2 mutacija gydymo eigoje prasidėjo klinikiniai traukuliai. Vienam iš šių pacientų, papildomai paskyrus gydymą valproine rūgštimi, traukuliai nebesikartojo, nors židininis epilepsinis aktyvumas elektroencefalogramoje išliko. Pacientui su TSC1 mutacija, nepatyrus klinikinių traukulių, pradėtas gydymo nutraukimas. Visi 3 pacientai nepatyrė infantilinių spazmų bei išvengė epilepsinės encefalopatijos išsvystymo. Visiems vaikams diagnozuotas specifinis mišrus raidos sutrikimas.

Išvada. Preklinikinių epilepsijos priepuolių gydymas visiems pacientams buvo svarbus - nei vienam nebuvo registruota hipsaritmija encefalogramoje, neprasidėjo klinikiniai infantiliniai spazmai, išvengta epilepsijos gydymui skirti politerapiją ankstyvoje kūdikystėje. Reikšmingos įtakos vaiko raidai neturėjo, bet būtina toliau ją prižiūrėti.

Raktažodžiai. Encefalopatija, vaikai, epilepsija, tuberozinės sklerozės kompleksas, vigabatrinas

SUMMARY

Introduction. Epileptic encephalopathy – is a form of drug-resistant epilepsy that begins in infancy and leads to developmental delay. Tuberous sclerosis complex is a rare disorder in which (due to tubers formation in the brain) early manifestation of epileptic seizures can lead to epileptic encephalopathies and, therefore, developmental delay. Early changes in the electroencephalogram provide a chance for preventive antiepileptic treatment with medications (everolimus, vigabatrin).

Methods. We analyzed clinical data of 3 patients (aged 12-48 months old) treated in our clinic. Patients with tuberous sclerosis complex and epilepsy were evaluated and monitored according to individualized protocols from 2017 to 2022 years.

Results. In all cases (female to male ratio 1:2), the diagnosis was made on clinical findings and later approved with genetic testing (TSC1- 1 patient; TSC2- 2 patients). Brain magnetic resonance imaging and electroencephalogram showed abnormal findings, resulting in preventive antiepileptic treatment with vigabatrin in the first 1-6 months. 2 patients with TSC2 experienced clinical seizures on the treatment with vigabatrin. One of them is now clinical seizure-free after valproic acid has been additionally administered. For the 3rd patient with TSC1, the withdrawal of vigabatrin has started. All 3 patients did not experience infantile spasms or epileptic encephalopathy although they have been diagnosed with mild developmental delay.

Conclusions. Preventive antiepileptic treatment has been of great importance to all 3 patients – no hypersarrhythmia has been registered on electroencephalogram, patients did not experience infantile spasms and there was no need for polytherapy. Development has been affected slightly and further monitoring is necessary.

Keywords. Encephalopathy, epilepsy, children, tuberous sclerosis complex, vigabatrin

INTERESŲ KONFLIKTAS

Autorė interesų konflikto neturėjo.

ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

Tyrimui atlikti 2022-02-09 buvo suteiktas VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų leidimas nr. SR-817.

PADĖKA

Esu labai dėkinga baigiamojo magistro darbo vadovei dr. vaikų neurologei Rūtai Praninskienei už konsultacijas, kantrybę ir skirtą laiką ruošiant šį darbą.

SANTRUMPOS

CBD – kanabidiolis

DISC metodika – psichomotorinės raidos vertinimas

EEG – elektroencefalograma

EKG – elektrokardiograma

GFG – glomerulų filtracijos greitis

KT – kompiuterinė tomografija

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

mTOR – žinduolių rapamicino taikynys, *angl. Mammalian target of rapamycin*

TSK – tuberozinės sklerozės kompleksas

SEGA – subependyminė gigantinių ląstelių astrocitoma, *angl. Subependymal giant cell astrocytoma*

TAND – su tuberozinės sklerozės kompleksu asocijuotas neuropsichiatrinis sutrikimas, *angl. TSC associated neuropsychiatric disorder*

UG – ultragarsas

VNE – vaistai nuo epilepsijos

IVADAS

Epilepsija - lėtinė, įvairios etiologijos nervų sistemos liga, pasireiškianti savaiminiais ir pasikartojančiais priepuoliais, atsirandančiais dėl stiprios galvos smegenų žievės neuronų elektrinės iškrovos (1). Ligos paplitimas vaikystėje didelis, apie 68 atvejai/100000 vaikų (2). Apie 40 % epilepsijos priepuolių, įvykstančių per pirmuosius tris metus, įtakoja epilepsinių encefalopatijų atsiradimą (*ILAE*). Epilepsinė encefalopatija – sunkios, vaistams atsparios, epilepsijos forma, prasidedanti kūdikystėje, kai epilepsinis aktyvumas, išliekantis elektroencefalogramoje, nulemia sunkius pažintinius ir elgesio sutrikimus, dėl ko sulėtėja ar regresuoja vaiko raida (1, 3). Viena iš ligų, kurios eigoje gali pasireikšti epilepsinė encefalopatija, tai tuberozinės sklerozės kompleksas (TSK). TSK būdinga, kad galvos smegenų žievėje susiformuoja tuberais, todėl prasideda genetinė –

struktūrinė epilepsija, kuriai būdingi epilepsijos priepuoliai atsparūs vaistams nuo epilepsijos (VNE) (4). Naujagimystėje ar kūdikystėje prasidėję ir nekontroliuojami VNE epilepsijos priepuoliai, ypač infantiliniai spazmai, nulemia sunkios epilepsinės encefalopatijos atsiradimą, ilgalaikius pažinimo funkcijų, elgesio ar emocijų sutrikimus (5, 6). Ankstyvas traukulių atpažinimas ir gera jų kontrolė VNE stipriai koreliuoja su geresne vaiko raida (7), todėl šiuo metu yra rekomenduojamas prevencinis preklininių traukulių gydymas vigabatriniu. Tyrimų duomenimis atskleista, jog prevencinis epilepsijos priepuolių gydymas gali padėti nutolinti ar netgi visiškai išvengti traukulių ar VNE atsparių epilepsijos priepuolių atsiradimą (8).

Darbo tikslas:

Atlikti atvejų analizę klinikinių duomenų iš medicininių dokumentų apie 2017-2022 metais VU Santaros klinikose, Pediatrijos centre, Vaikų neurologijos skyriuje gydytus 3 pacientus, sergančius tuberozinės sklerozės kompleksu, kuriems buvo skirtas prevencinis preklininių epilepsijos priepuolių gydymas vigabatriniu pagal individualų protokolą.

Darbo uždaviniai:

1. Išanalizuoti vaikų su TSK klinikinius, genetinius, instrumentinių tyrimų duomenis.
2. Įvertinti vaikų su TSK gydymo efektyvumą vigabatriniu preklininiams ir klinikiniams epilepsijos priepuoliams ir vaiko raidai.

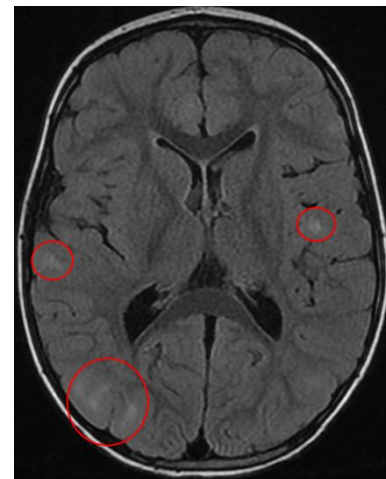
LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Literatūros paieška buvo atlikta nuo 2021 metų gruodžio 1d. iki 2022 metų gegužės 1d. naudojant raktažodžius: „epileptic encephalopathy“ ar „tuberous sclerosis complex“ ir „preventive antiepileptic treatment“ bei „development“ naudojant Pubmed ir UpToDate duomenų bazines, taip pat Google Mokslinčius paieškos programą. Buvo atrinkti anglų bei lietuvių kalba parašyti straipsniai. Perskaičius abstraktus, atrinkti tinkamiausi literatūros apžvalgai straipsniai. Aprašant tuberozinės sklerozės komplekso diagnostiką ir gydymą buvo naudojami tik naujesni nei 10 metų senumo moksliniai straipsniai.

KLINIKINIAI ATVEJAI

Klinikinis atvejis nr. 1

Prenataliai, 34 nėštumo savaitę ultragarsinio tyrimo metu vaisiui diagnozuota širdies rabdomioma. Po gimimo stebėtos hipomelanotinės dėmės, matomos paciento kairės blauzdos užpakaliniame paviršiuje. 2 savaičių amžiuje atlikti galvos, pilvo organų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimai ir pagal tuberozinės sklerozės diagnostikos kriterijus (1 lentelė) – 3 didžiuosius (žievės displazija (tuberai ir baltosios medžiagos radialinės migracijos linijos), subependiniai mazgeliai, širdies rabdomiomas) ir 1 mažąjį (inkstų cistas) - diagnozuota tuberozinė sklerozė. Genetiniai tyrimai patvirtino TSC2 geno mutaciją. Panašiu metu (2 sav. amžiuje) atliktoje elektroencefalogramoje (EEG) registruotas intermituojantis lokalus epilepsinis aktyvumas pikas-lėtoji banga C3, F7, F3, PZ. 6 mėnesių amžiuje, EEG registruojant intermituojantį daugiažidininį epilepsinį aktyvumą pikas-lėtoji banga T6, P3, T5, P4 su epizodine generalizacija, skirtas gydymas vigabatrinu, dozę palaipsniui didinant iki 100 mg/kg/parai. 10 mėnesių amžiuje įvertinta paciento psichomotorinė raida, kuri atitiko amžių, tačiau buvo rasti kiek žemesni smulkiosios motorikos, kalbos supratimo, girdimojo dėmesio ir atminties gebėjimai. Gydomo fone 14 mėnesių pacientui atlikta EEG registravo intermituojantį lokalų epilepsinį aktyvumą pikas-lėtoji banga C3, F7, F3, PZ. Dėl rabdomiomų širdyje pacientas buvo sekamas vaikų kardiologų ir eigoje rabdomiomas išnyko. 18 mėnesių amžiuje, nepasireiškus klinikiniams traukuliams, gydymas vigabatrinu nutrauktas ir vėl pradėtas tik 27 mėnesių, atsiradus židininiais motoriniams priepuoliams su suvokimo sutrikimu (sustoja veikla, nereaguoja, prasideda hemitipo kloniniai priepuoliai, trukmė iki 20s – 1 min). Vigabatrino fone priepuoliai išliko, tačiau pasikeitė pobūdis - nebeliko hemitipo kloninių priepuolių, o tik kartojosi židininiai su suvokimo sutrikimu priepuoliai. Vigabatrino dozė buvo padidinta iki 134 mg/kg/parai ir nuo to laiko priepuoliai kartojosi kartą per savaitę, vėliau - kartą į dvi savaites. Nors iš pradžių būsena gerėjo, tačiau vėliau priepuoliai pradėjo dažnėti, todėl papildomai buvo skirta valproinė rūgštis 24mg/kg/parai. 2 vaistų fone klinikiniai priepuoliai nebesikartojė. 1 paveiksle matomas galvos smegenų MRT, atliktas 36 mėnesių amžiuje, stebima

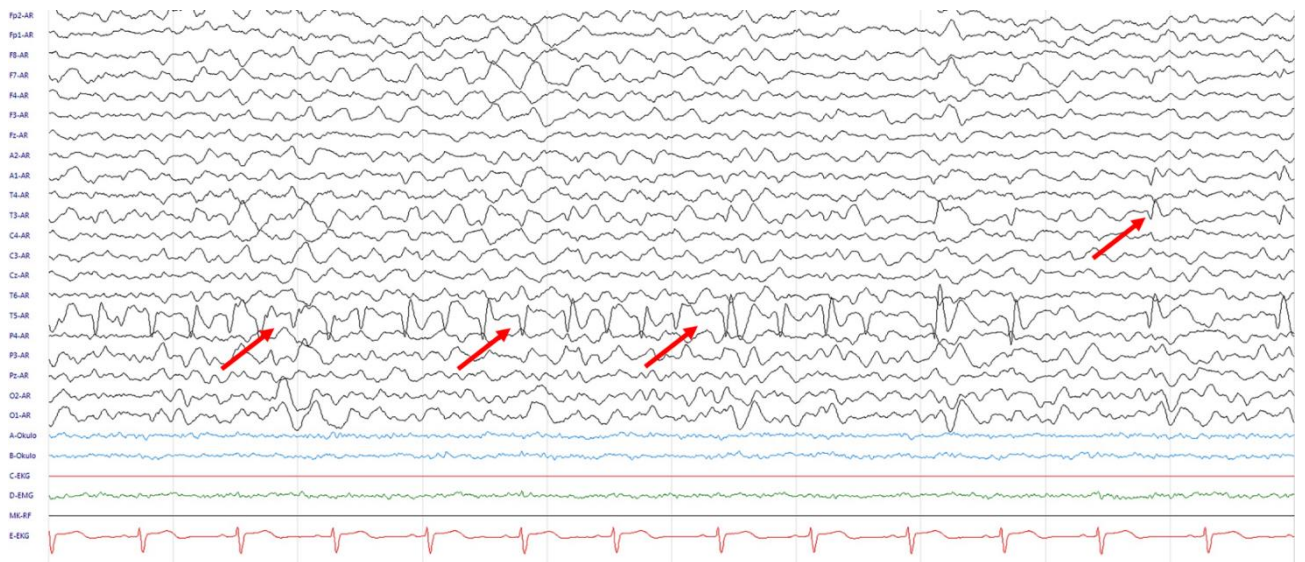


1 paveikslas. Galvos smegenų MRT – tuberai abipus



2 paveikslas. Pilvos organų MRT – cistos inkstuose

galvos smegenyse išliekantys daugybiniai tuberai abipus supratentorialiai sub/kortikalčiai; lyginant su 2019 metais daryta galvos smegenų MRT - padidėjo subependiminės hamartomos šoniniuose skilveliuose užpakaliniuose raguose. 2 paveiksle matomas pilvo organų MRT, atliktas tuo pat metu kaip ir galvos smegenų MRT. Matomos keletas 2-4 mm dydžio cistų, nekaupiančių kontrastinės medžiagos. 3 paveiksle matomi EEG registruoti židininiai epilepsiniai pakitimai kairėje kaktinėje ir smilkininėje srityje. 43 mėnesių amžiuje EEG toliau registruotas intermituojantis lokalus epilepsinis aktyvumas smaila-lėtoji banga F3, C3, T5 ir asinchroniškai CZ, PZ be generalizacijos. Gydytas vigabatriniu (134mg/kg/parai) ir valproine rūgštimi (24 mg/kg/parai) tęsiamas.

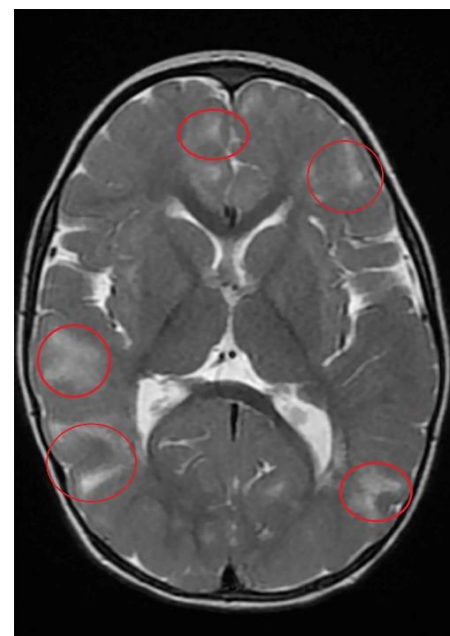


3 paveikslas. Židininiai epilepsiniai pakitimai EEG kairėje kaktinėje ir smilkininėje srityje

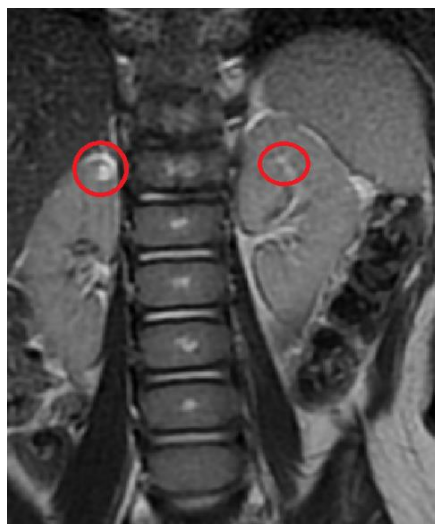
Klinikinis atvejis nr. 2

Vaisiaus ultragarsinio tyrimo metu (27 nėštumo savaitę) rastos širdies rbdomiomos. Žinant šeimos anamnezę, prenataliai buvo įtartas tuberozinės sklerozės kompleksas. 8 nėštumo mėnesį atlikta vaisiaus galvos smegenų MRT - kalcifikuoti subependiminiai mazgai, žieviniai tuberai bei saiki didžiųjų pusrutulių hipoplazija. Naujagimystėje pacientę apžiūrėjus su Vod lempa pastebėtos hipomelanotinės dėmelės abiejų šlaunų ir dešinės blauzdos srityse. Antrą savaitę po gimimo atliktoje miego EEG registruotas daugiažidininis epilepsinis aktyvumas bei gausūs subklinikiniai (elektrografiniai priepuoliai), trunkantys 1-1,5 min. Iškvos registruotos apibus kairėje ir dešinėje centrotemperalinėje (CT) srityje su vienkartinė generalizacija. Molekuliniiais genetiniais tyrimo metodais patvirtintas šeiminis TSC2 geno variantas c.5359G>A heterozigotinėje būklėje. Gydymui skirtas vigabatrinas, dozę didinant iki 150 mg/kg/parai. 18 dienų amžiuje pacientei pakartotinai atlikta galvos smegenų MRT, rasti pakitimai galvos smegenų didžiuosiuose pusrutuliuose abipus baltojoje medžiagoje periventriculariai bei subkortikalčiai. Galvos smegenyse šoniniuose skilveliuose abipus matyti daugybiniai subependiminiai iki 9 mm dydžio mazginiai dariniai, o žievėje hamartomos. O

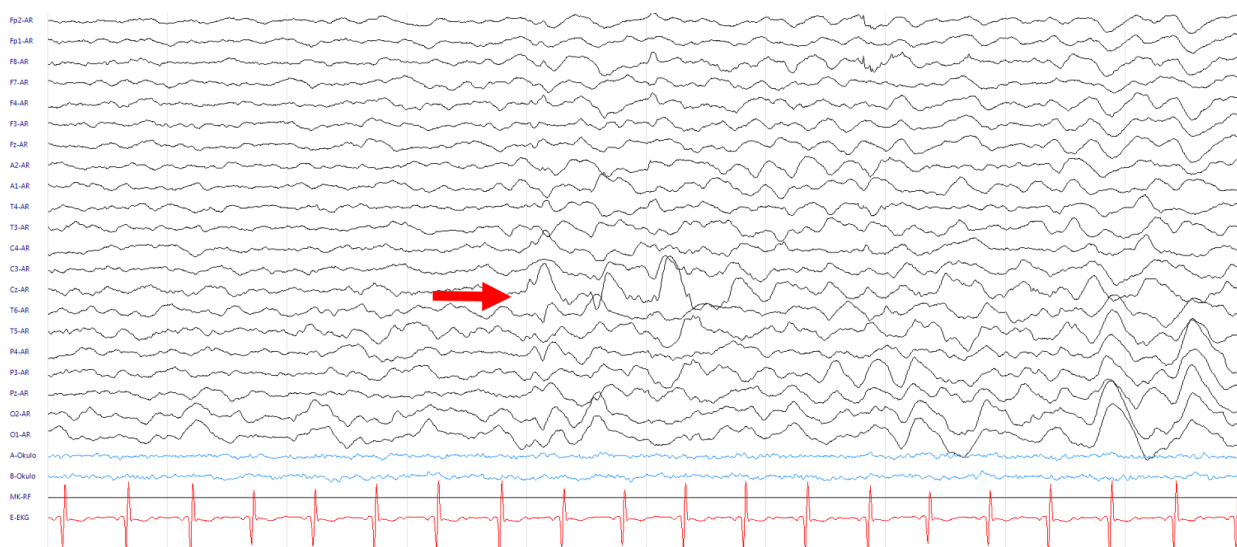
pilvo MRT: abipus inkstuose matyti pavieniai iki 3 mm dydžio cistinio pobūdžio kortikalinio sluoksnio židiniai, būdingi smulkioms kortikalinėms cistoms. 25 dienų amžiuje, praėjus 11 dienų po paskirto gydymo vigabatrinu, atliktoje EEG registruota teigiama dinamika, aiškių epilepsinių pakitimų neregistruota. 2 mėnesių amžiaus pacientė tirta vaikų neurologijos skyriuje, atlikta standartinė miego EEG – registruotas intermituojantis lokalus jaudrumo sutrikimas – ritmiškas teta bangų dažnio 4 - 5 Hz aktyvumas C4, C3, CZ ir asinchroniškai T6, P4, O2. Dėl trumpo subklinikinių priepuolių epizodo vigabatrino dozė padidinta. 4 mėnesių amžiaus pacientė ištirta pakartotinai. Atliktoje širdies echoskopijoje matoma teigiama dinamika: širdies kameros nesipletė, širdies sienelėje rbdomiomos mažėjo. Plaučių arterijos ties vožtuvu mazgas išliko, tačiau įtekėjimas į kraujagyslę gerėjo. Standartinėje miego EEG registruotas intermituojantis epilepsinis aktyvumas pikas-lėtoji banga kompleksai T4, T6, CZ be generalizacijos. Rekomenduota tęsti gydymą vigabatrinu 129mg/kg/parai. 12 mėnesių buvo atlikta EEG – rasti židiniai pakitimai: intermituojanti fazių priešprieša T3, T5, O1 ir asinchroniškai F7, F8. Atliktas vaiko raidos vertinimas DISC metodika – diagnozuotas mišrus specifinis raidos sutrikimas. Skirtas gydymas levetiracetamu (73 mg/kg/parai), vigabatrinu (122 mg/kg/parai), nitrazepamu (1,25 mg). Pacientė 16 mėnesių hospitalizuota dėl besikartojančių židinių motorinių ir abipusiu išplitimu epilepsijos priepuolių, atsiliekančios raidos. Priepuolių trukmė 0,5 - 1min., dažnis nuo 0 - 1 k/d iki 8 k/d. Atliktoje EEG registruojamas židinis epilepsinis aktyvumas (6 paveikslas). Atlikus galvos smegenų MRT tyrimą (4 paveikslas) matomi didžiuosiuose pusrutuliuose abipus baltojoje medžiagoje periventrikuliariai ir subkortikalčiai matyti difuziniai vietomis susilieję signalo intensyvumo pakitimai - subkortikaliniai tuberoziniai židiniai ir radialinės migracijos juostos. Lyginant su 2020 metais atlikta galvos smegenų MRT - pakitimai paryškėjo dešiniame pusrutulyje. Abipus išlieka daugybiniai subependiminiai nedideli (iki 8 mm dydžio) mazginiai dariniai/hamartomos be diferencijuojamų kalcinatų. Naujų židinių neišryškėjo. 5 paveiksle matomas pilvo organų MRT, atliktas 16 mėnesių amžiuje - abipus inkstuose pavieniai minimalūs (iki 3-4 mm dydžio) cistinio pobūdžio kortikalinio sluoksnio židiniai. Gydymas vigabatrinu, levetiracetamu bei nitrazepamu tęsiamas koreguojant dozes.



4 paveikslas. Galvos smegenų MRT - subkortikaliniai tuberoziniai židiniai ir radialinės migracijos juostos



5 paveikslas. Pilvos organų MRT – cistos inkstuose abipus

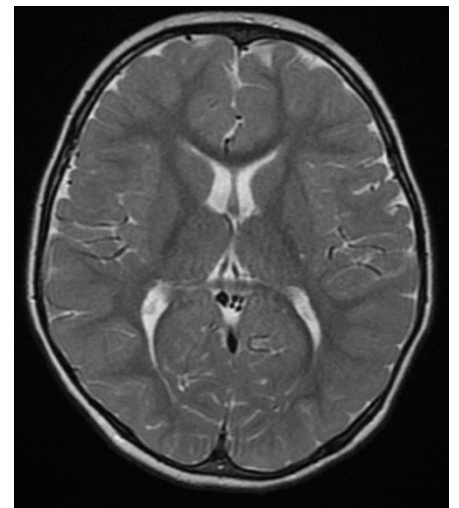


6 paveikslas. Židininis epilepsinis aktyvumas EEG

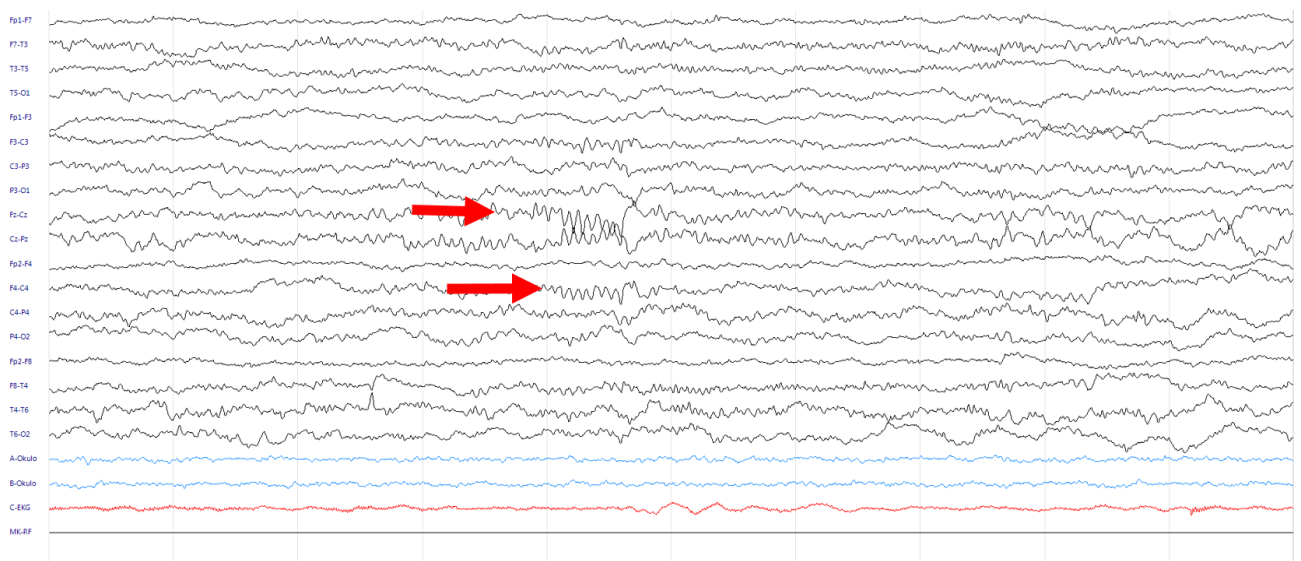
Klinikinis atvejis nr. 3

26 nėštumo savaitę echoskopijos metu vaisiui pastebėtos širdies rbdomiomos, įtartas TSK. Po gimimo esant 2 didiesiems tuberozinės sklerozės diagnostikos kriterijams (abipus subependyminės tuberomos ir širdies rbdomiomos), kliniškai diagnozuota tuberozinė sklerozė. 6 dieną po gimimo atliktoje EEG registruotas paroksizminis/epilepsiforminis aktyvumas: aštrios bangos ir pavieniai pikai dešinėje centro - frontaliai F8 - F4 srities projekcijoje. Nedelsiant pradėtas gydymas vigabatriniu prieš klinikinių priepuolių pasireiškimą. Vigabatrino dozė palaipsniui didinta iki 100 mg/kg/parai. 2 savaičių amžiuje atlikta galvos smegenų MRT. Rasti pakitimai, būdingi tuberozinei sklerozei - daugybiniai smulkūs dariniai žievėje (tuberai) subependimaliai abipus ir židinyš dešinės frontalinės skilties parenchimoje. 2 mėnesių amžiuje pacientas konsultuotas neurochirurgo, tačiau gydymas nebuvo indikuotinas, rekomenduota kontrolinis galvos MRT 12 mėnesių amžiuje. TSK patvirtinta genetinio tyrimo rezultatais - nustatyta TSC1 geno mutacija

c.812_813del p.(Tyr271fs*). 5 mėnesių amžiuje (vigabatrina vartojant 104 mg/kg/parai) atlikta pakartotinė standartinė miego EEG – registruotas poližidininis epilepsinis aktyvumas P3, T5, O1 ir asinchroniškai Fp1, T6 smaila - lėtoji banga kompleksai. Rekomenduojama tęsti vigabatrina 112 mg/kg/parai. Pacientui atvykus 9 mėnesių amžiaus miego EEG epilepsinių pakitimų registruota nebuvo. Atlikus širdies ultragarsą - dauginės širdies rbdmimos nustatytos be neigiamos dinamikos. Gydytas vigabatriniu 112 mg/kg/parai tęsiamas. 12 mėnesių amžiuje pakartotinai atlikta galvos smegenų MRT – abipus matomi subependiminiai smulkūs 5 židiniai. Standartinėje miego EEG epilepsinio aktyvumo neregistruota. Taip pat atliktas vaiko raidos vertinimas DISC metodika - daugiau duomenų už kalbos supratimo, ekspresyvosios kalbos, stambiosios motorikos, girdimojo dėmesio ir atminties, socialinės adaptacijos raidos sulėtėjimą. Kita vaiko raida amžiaus normos ribose. Nurodyta tęsti gydymą vigabatriniu 100 mg/kg/parai. Atvykus ištyrimui 20 mėnesių amžiaus EEG registruotas intermituojantis lokalus epilepsinis aktyvumas smaila-lėtoji banga F4, C3, CZ (7 paveikslas). Atliktas širdies ultragarsinis tyrimas - be neigiamos dinamikos, lieka nedidelės rbdmimos, hemodinamikai netrukdo, dinamikoje sumažėjusios. Taip pat atliktas galvos smegenų MRT, rezultatai lyginti su galvos smegenų MRT, atliktu pacientui 12 mėn., rasti smulkūs subependiminiai židiniai, buvo, dabar 8 (8 paveikslas). Nurodoma vigabatrino dozę per 4 mėnesius mažinti ir gydymą nutraukti.



8 paveikslas. Galvos smegenų MRT – subependiminiai židiniai



7 paveikslas. Intermituojantis lokalus epilepsinis aktyvumas EEG

APTARIMAS

Tuberozinės sklerozės kompleksas (TSK) (ligos kodas pagal TLK-10-AM Q85.1, ORPHA805) (9), tai reta autosominiu dominantiniu būdu paveldima ar dėl de novo mutacijos atsiradusi liga, pasireiškianti gėrybinių auglių (rbdomiomų, hamartomų, angiomiolipomų) formavimusi daugelyje organų (širdyje, smegenyse, inkstuose, odoje) ir trikdančių tų organų funkcijas. Ligos paplitimas vyrauja nuo 1:6 000 iki 1:10 000 gyvų naujagimių (10). Pirmą kartą liga aprašyta 1880 metais prancūzų neurologo D. M. Bourneville (11).

Žinoma, kad 85-90 % pacientų su klinikiniais TSK požymiais patogeninė mutacija randama viename iš dviejų žinomų navikus supresuojančių genų - TSC1 (chromosoma 9q34) ar TSC2 (chromosoma 16p13) (12, 13). Šios mutacijos skatina mTOR (*ang. mammalian target of rapamycin*) komplekso aktyvinimą, kuris nulemia netvarkingą ir nekontroliuojamą ląstelių augimą, nenormalią diferenciaciją bei hamartomų formavimąsi įvairiuose organuose (14, 15).

Vienas iš TSK pažeidžiamų organų, tai galvos smegenys, kuriose susiformavę žieviniai bei požieviniai tuberais siejami su epilepsijos priežastimi. Epilepsija - vienas dažniausių ir ankstyviausių TSK ligų, kurios paplitimas, klinikinių tyrimų duomenimis, siekia iki 90%. Netgi dviems trečdaliams pacientų pirmą kartą kliniškai diagnozavus TSK kartu diagnozuojama ir epilepsija, prasidedanti ankstyvoje kūdikystėje židininiais priepuoliais ar epilepsiniais spazmais (16).

Ankstyvas encefalogramos atlikimas ir epilepsinių pakitimų atpažinimas ir prevencinis dar kliniškai nepasireiškusių priepuolių gydymas stipriai koreliuoja su geresne vaiko raida (7). Klinikinių tyrimų duomenimis atskleista, kad prevencinis preklininių epilepsijos priepuolių gydymas gali padėti nutolinti ar netgi visiškai išvengti VNE priepuolių atsiradimą. Šiuo metu yra rekomenduojamas prevencinis gydymas vigabatrinu, everolimusu (17).

Tuberozinės sklerozės komplekso genų mutacija

Su TSK siejamos dviejų genų mutacijos – TSC1 ir TSC2. TSC2 geno mutacija yra paplitusi kur kas dažniau nei TSC1 geno mutacija (18). Maždaug trečdalis TSC1 bei TSC2 mutacijų yra paveldimos autosominiu dominantiniu būdu, tačiau net dviems trečdaliams atvejų yra dėl *de novo* mutacijų (16, 18). Dviems nagrinėtiems pacientams rasta TSC2 geno mutacija, vienam pacientui – TSC1 geno mutacija. Vienos pacientės mamai nuo 12 metų amžiaus yra nustatytas TSK, todėl ji iki nėštumo vartojo everolimusą, o nėštumo metu vaisiaus būklė buvo stebima itin atidžiai, įtariant TSK ligos pasireišimą vaisiui.

Tarptautinėse TSK 2021 metų rekomendacijose nurodoma atlikti trijų giminės kartų analizę tam, kad būtų galima identifikuoti asmenis, turinčius didesnę riziką dėl TSK. Taip pat teigiama, jog

genetinis testavimas ir genetinė konsultacija turėtų būti pasiūlyta individams su TSK ir jų pirmos kartos giminaičiams, jei tai nebuvo atlikta anksčiau (4).

Patogeninių variantų TSC1 ar TSC2 genuose 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 (19, 20). Reiktų 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 (21).

Tuberozinės sklerozės komplekso diagnostika

Siekiant laiku skirti prevencinį gydymą preklinikiams epilepsijos priepuoliams, išvengiant minėtų pasekmių, labai svarbus ankstyvas TSK įtarimas ir tyrimo metodų parinkimas.

Tuberozinės sklerozės komplekso diagnozė patvirtinama remiantis didžiaisiais ir mažaisiais klinikiniais kriterijais, pavaizduotais 1 lentelėje. Neabejotina tuberozinės sklerozės diagnozė – 2 didieji kriterijai arba 1 didysis ir 2 mažieji kriterijai (4).

1 lentelė. Tuberozinės sklerozės komplekso klinikinės diagnozės kriterijai (modifikuota pagal Northrup H ir kt. (2021) (4)

Didieji kriterijai	Mažieji kriterijai
Veido angiofibromos (≥ 3) arba fibrozinės plokštelės kaktos srityje	Smegenų baltojoje medžiagoje migracijos linijos
Apynagių fibromos (≥ 2)	Dantenų ir burnos ertmės fibromos (≥ 2)
Šagreno dėmės (jungiamojo audinio apagamai)	Ne inkstinės kilmės hamartoma
Hipopigmentinės dėmės (≥ 3 , bent 5 mm diametro)	Bespalvės tinklainės dėmės
Žievės ir požievio 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 angiomolipomos (≥ 2)	

Mano nagrinėtais atvejais, širdies rbdomiomos buvo rastos visiems 3 pacientams dar prenataliai. Po gimimo visiems pacientams stebėtos hipomelanotinės dėmelės bei registruotas epilepsinis aktyvumas EEG. Pasak kai kurių tyrimų, širdies rbdomiomos, epilepsija bei pakitimai odoje yra vieni dažniausių požymių kūdikystėje (18, 22). Žinoma, jog net 30-35% atvejų širdies rbdomiomos randamos dar prenataliai (18), o apie 41% atvejų įvairūs kiti pakitimai (odoje, galvos smegenų žievėje) randami iškart po gimimo arba per pirmąjį gyvenimo mėnesį (23). Visiems pacientams rekomenduojamas išsamus dermatologinis specialisto įvertinimas su Vudo lempa ankstyvoje kūdikystėje.

Įtariant TSK, pacientams turėtų būti atliekama 12 derivacijų elektrokardiograma (EKG) ir širdies ultragarsinis tyrimas, kad diagnozuoti ir įvertinti rbdomias bei aritmijas (4, 24). Laikantis rekomendacijų, šie tyrimai atliekami kiekvieno stacionarinio apsilankymo metu visiems 3 nagrinėtiems pacientams, atsižvelgiant į tai, kad prenataliai buvo diagnozuotos širdies rbdomiomos. Vienam iš pacientų nustatytas rbdomiomų sukeltas mitralinio vožtuvo nepakankamumas (II laipsnio) bei dešiniojo skilvelio išstūmimo trakto obstrukcija. Kitiems pacientams pakitimai širdyje yra hemodinamiškai nereikšmingi.

Aortos aneurizmos, kepenų hamartomos, kasos neuroendokrininiai navikai ar kiti pakitimai pilvo srityje gali būti randami dėl TSK, atlikus magnetinio rezonanso tomografiją (MRT) (25). Atliekant galvos smegenų MRT tuo pačiu rekomenduojama atlikti ir pilvo organų tyrimą (4). Remiantis šiomis rekomendacijomis, mano nagrinėtiems pacientams taip pat reguliariai buvo atliekamas galvos smegenų ir pilvo organų magnetinio rezonanso tyrimas vienu metu.

Tikslesniam ištyrimui, pacientams su normalia inkstų funkcija (glomerulų filtracijos greitis (GFG) >60 mL/min/1.73 m²) (26), gali būti naudojama kompiuterinė tomografija su intraveniniu kontrastavimu, padedanti geriau identifikuoti inkstų cistas ar mažai lipidų/riebalų turinčias angiomiolipomas (27).

Galiausiai, labai svarbus galvos smegenų ištyrimas. Vienam iš nagrinėtų pacientų buvo atlikta vaisiaus galvos smegenų MRT 8 nėštumo mėnesį, rasti kalcifikuoti subependiminiai mazgai, žieviniai tuberiai bei saiki didžiųjų pusrutulių hipoplazija. Po gimimo visiems pacientams atlikta neurosonoskopija ir nustatyti pakitimai (padidinto echogeniškumo darinukai (tuberomos)), būdingi TSK. Tikslesniam ištyrimui kiek vėlesniame amžiuje pacientams atliktas galvos smegenų MRT. Flotats-Bastardas M ir kt. (2018) atliktu daugiacentrinio tyrimu atskleidė, kad net 47/54 (87%) pacientų randami pakitimai galvos smegenyse (18). Galvos smegenyse gali būti kelių rūšių pakitimai: subependiminiai mazgeliai, subependiminė gigantinių ląstelių astrocitoma, migracijos linijos, tuberiai. Žinoma, kad vaikui augant pokyčiai keičiasi, todėl kas 1-2 metus nuolat atliekami kontroliniai MRT tyrimai.

Taigi visiems pacientams, įtariant TSK, rekomenduojama atlikti galvos smegenų MRT ir ištirti dėl žievinių, požievinių tubery, kitų tipų neuronų migracijos defektų (9 paveikslas), požievinių mazgų ir požievinės didelių ląstelių astrocitomos (SEGA) (10 paveikslas). Jei negalima atlikti MRT, kiti galimi, tačiau mažiau tikslūs, ištyrimo būdai yra kompiuterinė tomografija arba galvos smegenų ultragarsinis tyrimas, atliekamas naujagimiams ir kūdikiams kol didysis momenėlis yra neužsidaręs (4).

Tuberozinės sklerozės kompleksas ir epilepsija

Židininiai epilepsijos priepuoliai ir epilepsiniai spazmai dažni ir būdingi 63 – 78% vaikų su TSK. Didžiąjai daliai vaikų diagnozuojama genetinė-struktūrinė epilepsija, nes patiria kartotinus priepuolius per pirmuosius savo gyvenimo metus (18). Dėl su TSK susijusių preklinikinių epilepsijos priepuolių ankstyva diagnostika ir gydymu kūdikystėje siejama su sėkmingesniu gydymu, išvengiant atsparių vaistų nuo epilepsijos priepuolių atsiradimo (17). Žinoma, kad VNE atspari epilepsija stipriai koreliuoja su pažinimo ir kalbos raidos sutrikimais (8).

Dėl minėtų priežasčių, nustatčius TSK diagnozę, pacientui svarbu 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 išmokyti atpažinti epilepsijos priepuolius, juos filmuoti (17). Jeigu įtariamai epilepsiniai spazmai, židininiai priepuoliai, bet nėra kliniškai patvirtinti, EEG randami nespecifiniai pakitimai, tai 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 (28).

Mano nagrinėtais atvejais, miego EEG tyrimai atlikti po gimimo įtarus TSK diagnozę, prieš pirmųjų traukulių pasireiškimą. Generalizuotas epilepsinis aktyvumas registruotas pacientams per pirmuosius 1-6 gyvenimo mėnesius, todėl buvo galima pradėti taikyti prevencinį epilepsijos gydymą vigabatrinu.

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. Yra žinoma, kad pakitimai EEG susiję su klinikinių epilepsijos priepuolių pradžia ir tuo pačiu galimybe kuo anksčiau pradėti prevencinį gydymą VNE (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 (vaistus skiriant preklinikiniame periode) (96% versus 50%; $P = 0.001$) (29).

Tuberozinės sklerozės kompleksas ir raidos sutrikimai

Remiantis Flotats-Bastardas M ir kt. 2018 metais atliktu daugiacentrinio tyrimu, 28/54 (52%) pacientų diagnozuoti raidos sutrikimai, kurie statistiškai siejosi su anksčiau diagnozuota SEGA ir epilepsija ($p \leq 0.001$ ir 0.043 , atitinkamai). Neuropsichiatriniai sutrikimai diagnozuoti 8/54 (15%) pacientų, iš kurių 5 nustatytas autizmo spektro sutrikimas (18). Nei vienam iš nagrinėtų pacientų nebuvo nustatyta SEGA, tačiau visiems pacientams nustatytas specifinis mišrus raidos sutrikimas.

VNE atspari epilepsija labai susujusi su TAND (*angl. TSC associated neuropsychiatric disorder; TSK susijęs su neuropsichiatriniais sutrikimais*) bei su pažinimo funkcijų sutrikimu (30). Terminas TAND pirmą kartą aprašytas 2013 metais (31) ir nuo to laiko priimtas laikyti terminu, siejančiu neuropsichiatrinis sutrikimus, atsiradusius dėl TSK. Šiuos pasireiškimus apima elgesio, intelekto, mokymosi sunkumai, psichiatriniai, neuropsichologiniai, psichosocialiniai sutrikimai (4). Rekomenduojama, kad visiems pacientams su TSK būtų atliktas išsamus TAND simptomų įvertinimas, siekiant sudaryti individualų problemų korekcijos planą (32). Visiems nagrinėtiems pacientams esant apie 1 metų amžiaus buvo atliktas vertinimas DISK metodika ir nustatytas lengvas vystymosi atlikimas.

Pažinimo funkcijų sutrikimas (žemi intelekto koeficiento (IQ) rodikliai) ir VNE epilepsijos priepuoliai yra didieji faktoriai, neigiamai veikiantys paciento bei 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 išeičių vaikams su TSK.

Jozwiak S ir kt. (2019) Lenkijoje atlikas tyrimas atskleidė, kad ilgalaikės neuropsichologinės problemos buvo geresnės prevencinėje grupėje nei standartinio gydymo grupėje (vidutinis IQ 94 versus 46; $P < 0.03$), bei gerokai mažesniai pacientų skaičiui buvo diagnozuotas intelekto sutrikimas (21%) lyginant su standartinio gydymo kohorta (72%; $P \leq 0.003$). Taip pat tyrimas patvirtino, kad ankstyva TSK diagnozė leidžia greičiau pradėti prevencinį gydymą ir sumažina VNE skyrimo poreikį mokyklinio amžiaus vaikams (35%) bei sumažina VNE atsparios epilepsijos išsivystymo riziką (29%) (29).

Tuberozinės sklerozės kompleksas ir epilepsijos gydymas

Pagal Tarptautines TSK rekomendacijas (4) vigabatrinas turėtų būti skiriamas kaip pirmo pasirinkimo vaistas kūdikių epilepsiniams spazmams bei židininiais epilepsijos priepuoliais gydyti dozė titruojama iki 100-150 mg/kg/parai (35). Visiems 3 mano nagrinėtiems pacientams per pirmuosius 1-6 gyvenimo mėnesius taip pat buvo skirtas gydymas vigabatrino dozę titruojant pagal rekomendacijas iki 100-150 mg/kg/parai. Atliktame 2021 metais EPISTOP kinikiniame tyrime buvo įrodyta, jog prevencinis vigabatrino skyrimas sumažino židininį epilepsijos priepuolių, epilepsinių

(infantilinių) spazmų bei VNE atsparios epilepsijos atsiradimą, tačiau nebuvo rasta reikšmingo skirtumo analizuojant 2 metų amžiuje prasidedantį raidos sutrikimą (autizmą) (17, 36). Kitame Jozwiak S ir kt. (2019) atliktame tyrime atskleidė, kad prevencinio gydymo vigabatrinu grupėje vartojamų VNE skaičius buvo mažesnis (mean: 0.9 versus 1.6; $P < 0.04$) bei buvo didesnė tikimybė ilgalaikėje perspektyvoje saugiai ir sėkmingai nutraukti šių vaistų vartojimą lyginant su standartinio gydymo grupe (55% versus 17%; $P < 0.03$) (29). Vienam iš mano nagrinėtų pacientų gydymo eigoje kartojosi epilepsijos priepuoliai, tačiau papildomai paskyrus gydymą valproine rūgštimi traukuliai nebeprisikartojė. Antrajai pacientei, gydymo vigabatrinu eigoje, pasireiškė klinikiniai traukuliai, gydymui skirtas levetiracetamas bei nitrazepamas. Trečiajam pacientui, gydant vigabatrinu klinikinių traukulių nebuvo, išliko tik židininis epilepsinis aktyvumas encefalogramoje ir pradėtas gydymo nutraukimas, nes nėra grėsmės prasidėti infantiliuniams spazmams.

Visgi vigabatrinių skiriantis gydytojas turi žinoti ir įspėti apie galimus šalutinius poveikius, tokius kaip toksinis inkstų pakenkimas, siejamas su periferinės regos sutrikimu. Galimos VNE atsparios epilepsijos rizikos ir prevencinio gydymo sukeliama šalutiniai poveikiai turėtų būti išsamiai aptarti su paciento tėvais ar globėjais (4).

Jeigu miego EEG registruojamos hipsaritmijos ir/ar epilepsinių spazmų (infantilinių spazmų) kliniškai nesuretėja per 2 savaites vartojant vigabatrinių, rekomenduojama papildomai skirti adrenokortikotropinio hormono (AKTH), sintetinio adrenokortikotropinio hormono ar prednizolono, kaip antro pasirinkimo vaistus (4, 37).

Słowińska M ir kt. (2021) atskleidė, jog vigabatrinas yra dažniausiai naudojamas vaistas prevenciniame epilepsijos priepuolių gydyme, tačiau reikėtų nepamiršti ir kitų VNE, bei į patogenezės grandinę veikiančią everolimusą (38).

Everolimusas (mTOR inhibitorius) yra oficialiai patvirtintas kaip papildomas efektyvus vaistas TSK epilepsijos priepuolių gydyme kartu su kitais VNE (37, 39). Lechuga L. ir Franz DN (2019) savo straipsnyje aprašė everolimusu 4 sėkmingai gydytus vaikus. Visiems tyrime dalyvavusiesiems 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 bei nustatytais smegenų augliais (SEGA). Vienai iš seserų 4 metų amžiuje buvo skirtas gydymas everolimusu ir po 24 mėnesių stebėtas naviko masės sumažėjimas bei neatsirado epilepsijos priepuolių ar kitų naujų simptomų. Tuo tarpu seseriai, kuriai gydymas nebuvo taikytas, naviko dydis išliko toks pat, atsirado angiofibromų veide bei inkstų navikas (41). Cardamone M ir kt. (2014) atlikto tyrimo metu atskleidė, kad 4 pacientams, vartojusiems mTOR inhibitorius 12 mėnesių, buvo nustatytas reikšmingas smegenų naviko (SEGA) tūrio sumažėjimas ($P < .04$), gera epilepsijos priepuolių kontrolė. Vaistai

buvo gerai toleruojami, tačiau stebimi ir šalutiniai poveikiai – dislipidemija (3 iš 13 pacientų), gingivitas (1/13), anoreksija (1/13) bei lengvi gastrointestiniai simptomai (42).

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

Galima 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 pacientams priepuoliai atsparūs VNE, steroidams, dietoms (46-48). Tokiems pacientams galėtų būti efektyvi klajoklio nervo stimuliacija, implantuojant klajoklio nervo stimulatorių, jeigu kitas chirurginis gydymas (tubero šalinimas, kolozotomija ar kt.) buvo nesėkminga arba nėra įmanomas (49).

IŠVADOS

- 1) Visiems 3 pacientams tuberozinės sklerozės diagnozė ankstyva ir savalaikė po klinikinio būklės ir atliktų instrumentinių tyrimų įvertinimo pagal mažuosius ir didžiuosius ligos diagnostikos kriterijus, o vėliau galutinai patvirtinta atlikus genetinius tyrimus.
- 2) 2 pacientams su TSC2 mutacija gydymo vigabatriniu eigoje prasidėjo klinikiniai epilepsijos priepuoliai ir gydymui pridėti kiti vaistai nuo epilepsijos. Pacientas su TSC1 mutacija nepatyrė klinikinių traukulių, pradėtas vigabatrino nutraukimas.
- 3) Nei vienas pacientas nepatyrė sunkios kūdikių epilepsijos formos (infantilinių spazmų) su encefalopatija ir hipsaritmija encefalogramoje. Tačiau visiems buvo diagnozuotas specifinis mišrus raidos sutrikimas.

PASIŪLYMAI

- 1) Prevencinis vaistais nuo epilepsijos gydymas vigabatriniu esant tuberozinės sklerozės kompleksui vis dar yra naujas dalykas, todėl reikalinga atlikti didesnės apimties ir ilgalaikę pacientų klinikinę stebėseną.
- 2) Svarbus prevencinis preklinikinių epilepsijos priepuolių gydymas vigabatriniu dėl geresnės priepuolių kontrolės, lengvesnio raidos sutrikimo, nes tai turi įtakos geresnei sergančių vaikų ir tėvų gyvenimo kokybei.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
2. Endziniienė M., Vaičienė N. Epilepsijos epidemiologija. *Neurologijos seminarai 1997*; 2: 8-15.
3. Russo A, Gobbi G. A reflection on the role of genetics in the concept of “epileptic encephalopathy”, has emerged from the most recent ILEA classification of epilepsy. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):4–7.
4. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021 Oct;123:50-66.
5. de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC et al. A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2018;178(3):309-20.
6. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol*. 2015;52:25e35
7. Jozwiak S, Kotulska K, Domanska-Pakie, 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 Paediatric Neurol*. 2011;15:424e431.
8. 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: 304e314
9. Journal of rare diseases www.orpha.net data
10. Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study [published correction appears in *Orphanet J Rare Dis*. 2019 May 13;14(1):106]. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):117. Published 2018 Jul 17.
11. Ess KC. Tuberous sclerosis complex: everything old is new again. *J Neurodev Disord*. 2009;1(2):141-149.
12. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet*. 2001 Jan;68(1):64-80.
13. Rosset C, Netto CBO, Ashton-Prolla P. TSC1 and TSC2 gene mutations and their implications for treatment in Tuberous Sclerosis Complex: a review. *Genet Mol Biol*. 2017;40(1):69-79.
14. Crino PB. Molecular pathogenesis of tuber formation in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol*. 2004 Sep;19(9):716-25.

15. Sarbassov DD, Ali SM, Sabatini DM. Growing roles for the mTOR pathway. *Curr Opin Cell Biol.* 2005 Dec;17(6):596-603.
16. Holmes GL, Stafstrom CE. Tuberous Sclerosis Study G: Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia* 2007;48(4):617–30.
17. 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: 304e314.
18. Flotats-Bastardas M, Ebrahimi-Fakhari D, Gortner L, et al. Diagnosis and Treatment of Tuberous Sclerosis Manifestations in Children: A Multicenter Study. *Neuropediatrics.* 2018 Jun;49(3):193-199.
19. Henske EP, Jozwiak S, Kingswood JC, et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16035
20. 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.
21. 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.
22. 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
23. Davis PE, Filip-Dhima R, Sideridis G, et al. Presentation and diagnosis of tuberous sclerosis complex in infants. *Pediatrics.* 2017;140:e20164040.
24. 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:e001493.
25. 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;20:296e308.
26. 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;294:548e556.
27. 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;294:660e668.
28. 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;62:1208e1219.
29. Jozwiak S, Słowińska M, Borkowska J, et al. Preventive Antiepileptic Treatment in Tuberous Sclerosis Complex: A Long-Term, Prospective Trial. *Pediatr Neurol.* 2019 Dec;101:18-25.
 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 Dec;53:4-9.
 31. Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49:255e265
 32. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol.* 2015;52:25e35
 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;30:1574e1581.
 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: 1687e1695
 35. Curatolo P, Jozwiak S, SEGA, Epilepsy M. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(6):582–6
 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;7:1371e1381
 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;388:2153e2163
 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 Feb;115:21-27
 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;78:285e292.
 40. Lechuga L, Franz DN. Everolimus as adjunctive therapy for tuberous sclerosis complex-associated partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother.* 2019 Oct;19(10):913-925.
 41. Kotulska K, Borkowska J, Jozwiak S. Possible prevention of tuberous sclerosis complex lesions. *Pediatrics.* 2013 Jul;132(1):e239-42.
 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 May;164(5):1195-200.

43. Hess EJ, Moody KA, Geoffrey AL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016 Oct;57(10):1617-1624.
44. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, et al. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2005;46:1684e1686.(istrinti)
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;7:45e49.
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;77:517e524. discussion 524.
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;143:570e581.
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.
49. Grioni D, Landi A. Does vagal nerve stimulation treat drug-resistant epilepsy in patients with tuberous sclerosis complex? *World Neurosurg*. 2019;121: 251e253

PRIEDAI



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. A. Utkui
mf@mf.vu.lt

2022-02-09 Nr. SR- *SA*
Į 2022-01-13 Nr. GR-362

ieva.kasiuleviciute@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Ieva Kasiulevičiūtė** rengdama mokslinį darbą – klinikinio atvejo aprašymą „Tuberozine skleroze sergančių vaikų profilaktinis epilepsijos priepuolių gydymas“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė R. Praninskienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorius valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

G. Burneikaitė greta.burneikaite@santa.lt

Ieva Kasiulevičiūtė

Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas

Medicinos studijų VI kurso studentė

Tel. 867264007, el. p. ieva.kasiuleviciute@mf.stud.vu.lt

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų
Generaliniam direktoriui prof. F. Jankevičiui

PRAŠYMAS
2022-01-13, Vilnius

Prašau leisti atlikti klinikinio atvejo aprašymą mokslo tiriamaisiais tikslais.

Mokslinio darbo pavadinimas: Tuberozine skleroze sergančių vaikų profilaktinis epilepsijos priepuolių gydymas.

Tikslas ir uždaviniai:

1. Atlikti literatūros analizę profilaktinio gydymo vaistais nuo epilepsijos sergant tuberozine skleroze tema.
2. Išanalizuoti tuberozine skleroze sergančių vaikų klinikinius duomenis.
3. Išanalizuoti tuberozine skleroze sergančių vaikų, gavusių profilaktinį vaistų nuo epilepsijos gydymą, genetinius, instrumentinius tyrimų duomenis.

Bus atlikta išsami literatūros apžvalga ir aprašytas pacientų: Emilės Lukerovaitės, Damyro Druteikos, Juozo Kardoko, Gabrielio Miškinio gydytų Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose klinikinį atvejų aprašymas.

Pridedamas rašytinis paciento sutikimas.

Tiriamųjų konfidencialumas bus užtikrintas - jų vardas, pavardė, adresas ir kiti asmeniniai duomenys nebus renkami. Tyrimo rezultatai bus skelbiami tik apibendrinti.

Studentas

Ieva Kasiulevičiūtė

Suderinta su mokslinio darbo vadovu:

Rūta Pronišienė
(vadovo vardas, pavardė, parašas)

Suderinta su skyriaus vadovu:

Rūta Pronišienė
(centro/skyriaus vadovo vardas, pavardė, parašas)