

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>
<b>Наименование на заболяването</b>
Комплекс туберозна склероза Синоними: Синдром на Борневил, Туберозна склероза, Синдром на туберозна склероза
<b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>
МКБ код по МКБ класификацията: Q85.1 Приложими МКБ кодове в Р. България: D30.00, D43.2
<b>Код на заболяването по Orpha code</b>
Orphanet code: ORPHA805 OMIM code: 191100; 613254 UMLS code: C0041341 MeSH code: D014402 MedDRA code: 10045138
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>
По данни на експертните групи в Р. България, Комплекс туберозната склероза е рядко заболяване с честота 1 случай на 6000 живородени. При настоящата раждаемост в България около 65 000/годишно се очакват около 10 нови случая/годишно.
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</b>
<p>Комплексът туберозна склероза (КТС) е генетично мултиорганно заболяване, което се характеризира с мултисистемни хамартоми, най-често по кожата, в мозъка, бъбреците, белия дроб и сърцето, които възникват в различна възраст.</p> <p>Заболеваемостта се оценява на около 1:6000 живородени деца. Честотата на заболяването се оценява между 1 на 25 000 и 1 на 11 300 души в Европа.</p> <p>Кожните усложнения включват хипопигментни петна, проявяващи се през първите години от живота – ангиофиброми, които се появяват на 3-4-годишна възраст като еритематозни и папулонодуларни лезии, унгални фиброми, черепни и лумбални (шагренови петна) фиброзни плаки и кожни лезии тип „конфети“, които се появяват в детска до ранна юношеска възраст. Мозъчни усложнения се наблюдават при почти всички случаи на комплексна туберозна склероза, с наличие на различни невропатологични лезии, като кортикални/субкортикални тубери, радиални миграционни линии, субependимални нодули, субependимални гигантоклетъчни астроцитомы (СЕГА). СЕГА може да провокира хидроцефалия (риск от по-голям растеж през първите 30 години). Епилепсия с ранно начало (инфантилни спазми и/или фокални припадъци) се наблюдава при 85% от пациентите. Съобщавано е също и за невропсихични нарушения (умствено изоставане, дефицит на вниманието/хиперактивно разстройство, разстройства от аутистичния спектър (РАС), самонараняване, тревожност и маниакални наклонности. В детството се развиват бъбречни ангиомиолиптоми (АМЛ), които са с повишен риск от растеж по време на юношеството и зрелостта, проявяващи се с болка, хематурия/ретроперитонеален кръвоизлив, абдоминална маса, хипертония и бъбречна недостатъчност. В юношеството се развиват лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ), мултифокална микронодуларна пневмоцитна хиперплазия (ММПХ) и белодробни кисти, проявяващи се с диспнея, пневмоторакс или хилоторакс. Сърдечни рабдомиоми (СР) възникват по време на феталния период и могат да прераснат в симптоматични (обструкция на изходния тракт или чрез намеса в клапната функция) след раждането и в ранна детска възраст. Другите характерни особености включват дефекти в зъбния емайл, интраорални фиброми и скелетна дисплазия.</p> <p>КТС се дължи на мутации в гените TSC1 (9q34) и TSC2 (16p13.3), кодиращи белтъците, които инхибират индиректно mTOR. Освен това, mTOR води до непропорционална активност на глутаматите, което причинява нарушение на синаптичната пластичност. Експресивността е променлива и се дължи на мозаицизъм и на генетично-епигенетични модификатори.</p> <p>Диагнозата се основава на данни за главни клинични белези (кортикални дисплазии, субependимални нодули, СЕГА, хипомеланотични петна (<math>\geq 3</math>, диаметър <math>\geq 5</math> mm), шагренови петна, ангиофиброми (<math>\geq 3</math>) или фиброзна плака на главата, множество ретинални хамартоми, унгални фиброми (<math>\geq 2</math>), СР, ЛАМ, АМЛ (<math>\geq 2</math>)) и второстепенни белези (петна по зъбния емайл (<math>\geq 3</math>), интраорални фиброми, кожни лезии с форма на конфети, небъбречни хамартоми, множество кисти на бъбреците, ретинални ахромни петна). Окончателна диагноза се поставя при наличието на <math>\geq 2</math> главни и <math>\geq 2</math> второстепенни белега. Евентуален КТС се разглежда при наличието на 1 главен или <math>\geq 2</math> второстепенни белега. КТС може да се диагностицира чрез генетичен скрининг, независимо от клиничните заключения.</p> <p>Диференциалната диагноза включва вилигто, хипомеланоза на Ито, сърдечна миксома, изолирани мозъчни тумори, белодробен емфизем, акне, кожни обриви.</p> <p>СР, кортикални тубери и/или субependимални лезии могат да се установят с помощта на фетална МРТ. Пренатален генетичен скрининг може да бъде проведен при семейства с данни за мутация.</p> <p>Предаването е автозомно-доминантно и се препоръчва генетична консултация. Две трети от засегнатите лица сградят от КТС в резултат на патогенен вариант <i>de novo</i>.</p> <p>Контролът на КТС е мултидисциплинарен и включва приложение на вагабатрин (инхибитор на GABA</p>

трансаминеза), ефективен при инфантилни спазми и пристъпи с ранно начало; може да се използва еверолимус (инхибитор на mTOR) за лечение на неподходящи за хирургическо лечение SEGA при възрастни и деца, както и за лечение на АМЛ при възрастни.

КТС е хронично нарушение, което продължава до края на живота. При преминаване на пациентите в зряла възраст, пристъпите могат да персистират, бъбречните и/или белодробните оплаквания могат да прераснат в по-сериозни, поради което пациентите могат да бъдат изложени на риск от значителна заболяемост и понякога - смърт, с евентуална поява, персистиране или задълбочаване на психични и поведенчески разстройства.

*Библиография:*

1. Prof. Paolo CURATOLO. <http://www.orpha.net/> Last update 2015
2. O'Callaghan, F., Shiell, A., Osborne, J., and Martyn, C. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. Lancet. 1998; 352: 318–319
- 3.

**Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето**

Заболяването съответства с дефиницията за рядко заболяване съгласно §1, т.42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето. Приблизителната честота е 1 случай на 25 000 население.

**Критерии за диагностициране на заболяването**

Съгласно утвърдените най-новите насоки, окончателна диагноза за КТС може да бъде поставена въз основа на:

- Патогенна мутация в *TSC1* или *TSC2*
- Наличие на два главни белега
- Наличие на един главен и  $\geq 2$  второстепенни белега

За да се постави окончателна диагноза, може да се наложи провеждане на ЯМР или КТ без контрастно усилване на образа, ултразвуково изследване на бъбреците или ехокардиография. При съмнения или подозирана, но недоказана КТС се препоръчва насочване към специализиран център.

**Генетични диагностични критерии**

- Патогенна мутация в *TSC1* или *TSC2* на ДНК от нормална тъкан е достатъчна за поставяне на окончателна диагноза за КТС
- Патогенна мутация се определя като мутация, която ясно инактивира функцията на *TSC1* или *TSC2* белтъците, предотвратява синтеза на белтъци или е миссенс-мутация, чието влияние върху функцията на белтъците е установена чрез функционална оценка
- Други *TSC1* или *TSC2* варианти, чието въздействие върху функцията е по-малко известно, не отговаря на тези критерии или е недостатъчно, за да се постави окончателна диагноза за КТС
- Нормален резултат от стандартните генетични изследвания не изключва КТС; при 10% до 25% от пациентите с КТС няма установена мутация.

**ГЛАВНИ клинични белези**

- Хипомеланотични петна ( $\geq 3$  петна, диаметър  $\geq 5$  mm)
- Ангиофиброми ( $\geq 3$ ) или фиброзна плака на главата
- Унгувални фиброми ( $\geq 2$ )
- Шаренови петна
- Множество ретинални хамартоми
- Кортикални дисплазии\*
- Субependимални нодули
- Субependимални гигантоклетъчни астроцитомии (СЕГА)
- Сърдечни рабдомиоми
- Лимфангиолеиомиоматоза (ЛЯМ)<sup>†</sup>
- Ангиомиолипоми ( $\geq 2$ )<sup>†</sup>

#### Второстепенни клинични белези

- Кожни лезии тип „конфети“
- Петна по зъбния емал ( $> 3$ )
- Интраорални фиброми ( $\geq 2$ )
- Ретинални ахромни петна
- Множество кисти на бъбреците
- Небъбречни хамартоми

**Сигурна диагноза:** Два главни белега или един главен и  $\geq 2$  второстепенни белега

**Възможна диагноза:** Един главен белег или  $\geq 2$  второстепенни белега

\*Изключва тубери и радиални миграционни линии в бялото мозъчно вещество.

<sup>†</sup>Комбинацията на два главни клинични белега (ЛЯМ и ангиомиолипом) без наличието на други белези не отговаря на критериите за поставяне на окончателна диагноза.

#### Генетични изследвания

Генетичните изследвания на мутации в гените *TSC1* и *TSC2* могат да установят 75% до 90% от патогенните генотипи на КТС, като положителните резултати за една от тези мутации сега се счита достатъчна за диагностициране или предвиждане на независима от клиничната картина КТС. Отрицателният резултат обаче не изключва КТС, тъй като при 10% до 25% от хората не се установява мутация. Въпреки че потвърдението на патогенната мутация е включено като независим диагностичен критерий, генетично изследване най-често се провежда в случаите, когато клиничната диагноза е неясна или с цел количествено определяне на рисковете за родителите и други членове на семейството с деца, страдащи от КТС.

Генетичните изследвания играят много важни роли:

- При млади пациенти или пациенти с неизяснени или атипични прояви, като генетичното изследване може да способства за потвърждаване диагнозата за КТС.
- Генетичното изследване дава възможност на пациентите и клиницистите да разберат каква е мутацията, причинила заболяването, като предоставя за някои пациенти ценна информация, която може да бъде предпоставка за по-ранно започване на лечението и за подобрене на клиничната картина.
- Пренаталната диагностика чрез генетично изследване може да успокои семействата, че даден нов случай представлява спорадична мутация и че при родствениците няма риск от унаследяване на заболяването.

#### Библиография:

1. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol.* Oct 2013;49(4):243-254.
2. Hoogeveen-Westerveld M, Ekong R, Povey S, et al. Functional assessment of TSC2 variants identified in individuals with tuberous sclerosis complex. *Human mutation.* Jan 2013;34(1):167-175

3. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* Oct 2013;49(4):255-265.
4. Hyman MH, Whittemore VH. National Institutes of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex. *Archives of neurology.* May 2000;57(5):662-665.
5. Tuberous Sclerosis Association. Clinical guidelines for the care of patients with tuberous sclerosis: summary. September 2011.
6. Australasian Tuberous Sclerosis Society. Clinical guidelines for the care of patients with tuberous sclerosis complex. . Available via: <http://www.atss.org.au/images/stories/clinical%20guidelines%202009.pdf> . 2009.
7. Farrell CJ, Plotkin SR. Genetic causes of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes. *Neurol Clin.* Nov 2007;25(4):925-946, viii.
8. Jozwiak S, Domanska-Pakiela D, Kwiatkowski DJ, Kotulska K. Multiple cardiac rhabdomyomas as a sole symptom of tuberous sclerosis complex: case report with molecular confirmation. *Journal of child neurology.* Dec 2005;20(12):988-989.
9. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet.* Aug 23 2008;372(9639):657-668.

### Алгоритми за диагностициране на заболяването

Препоръчва се провеждането на няколко оценки за диагностика на КТС, включително генетични изследвания, сваляне на лична и фамилна анамнеза, клиничен преглед, в т.ч. фундоскопия и преглед на кожата с ултравиолетова светлина, образно изследване на черепа с ЯМР или КТ, ехография на бъбреците и ехокардиография (само при новородени). Диагнозата се поставя въз основа на генетични или клинични диагностични критерии, както е посочено от Асоциацията по туберозна склероза (TSA), актуализирани от Международната група за консенсус по проблемите на Комплексна туберозна склероза през 2012 г. Клинично-диагностичните критерии очертават главни и второстепенни белези, класифицирани въз основа на видимата степен на специфичност на заболяването. За целите на клиничната диагноза, нито един самостоятелен белег не е подходящ за потвърждение на КТС; затова е необходима оценка, изготвена въз основа на множество клинични прояви. В някои случаи, обикновено когато е налице родител с КТС, може да се извърши пренатален скрининг за установяване наличието на сърдечни и мозъчни лезии с помощта на фетална ехография и ЯМР.

#### Оценка, диагностициране и мониториране на бъбречен ангиомиолипом

Съгласно TSA, Националните институти по здравеопазване на САЩ и ATSS, при диагностицирането на КТС пациентите трябва да преминат образно изследване на бъбреците, за предпочитане КТ или ЯМР. При установяване на бъбречни лезии, пациентите трябва да преминават образно изследване на бъбреците ежегодно за проследяване развитието на тумора и риска от кървене и хеморагии. Възможно е да се препоръчат по-чести контролни изследвания, както и да се наложи интервенция в случай на растеж на АМЛ или при преминаването му в симптоматично състояние.

#### Диагностични изследвания за наличие на ангиомиолипом

Ехография, КТ или ЯМР обикновено са достатъчни за диагностициране на ангиомиолипом (АМЛ), асоцииран с комплекса туберозна склероза (КТС), въпреки че за поставяне на диагноза при колебания е добре да се направи биопсия. Поради разликите в чувствителността на образните технологии всеки метод може да разкрие различни компоненти от бъбречните лезии и по-специално, състава на липидите в тумора. Поставянето на точна диагноза за АМЛ зависи от установяването на съдържанието на липиди в тумора – нивото на наличните липиди в АМЛ често позволява диференцирането на АМЛ от други бъбречни тумори. Високото съдържание на липиди в рядко срещани бъбречно-клетъчни карциноми (БКК) обикновено позволява разграничението им от АМЛ с помощта на ехография, КТ или ЯМР. Образното изследване за АМЛ в процеса на диагностициране може да помогне също за оценяване на

съдовите компоненти на по-големи АМЛ, за оценка на риска от спонтанно разкъсване и кръвоизлив.<sup>6</sup>

Традиционно, ехография на бъбреците е преобладаващото образно изследване за проверка наличието на АМЛ, но ЯМР превъзхожда ултразвуковото изследване и КТ, тъй като осигурява по-детайлни изображения и не използва йонизиращо лъчение. Рентгенографските белези на АМЛ от ултразвуково изследване (ехогенни зони) или от КТ (области на мастна тъкан от -20 до -60 единици по Hounsfield) са патогномични.

Въпреки че ултразвуковото изследване е достатъчно за точното измерване и наблюдение на размера и растежа на АМЛ, то предоставя най-малко детайлното изображение на бъбреците и с него не могат да бъдат открити солидни тумори или АМЛ, в които няма мастна тъкан. ЯМР осигурява ефективен начин за откриване на мастните компоненти на АМЛ; за ЯМР обаче може да се наложи използването на седация или обща анестезия. При откриване на евентуален солиден тумор от ултразвуковото изследване на бъбреците и ако провеждането на ЯМР е невъзможно, КТ представлява разумна алтернатива на образно изследване за диференциране на АМЛ от други солидни тумори, но тя е свързана с риск от нефротоксичност на контрастното средство и излагане на радиация. Установените АМЛ при рутинните образни изследвания на пациентите не са определящ диагностичен белег за КТС при липсата на други главни или второстепенни белези. За да се потвърди или отхвърли възможността за диагностициран КТС, пациентът трябва да премине процедура на снемане на пълна анамнеза и физикален преглед. При някои пациенти, при които диагностицирането не може да се извърши само чрез радиологични изследвания, се налага тъканна диагностика и това обикновено се извършва чрез биопсия или частична нефректомия, като и двете изследвания крият рискове за пациента. Съгласно GSA, при доказан АМЛ, се препоръчва ЯМР на корема на всеки 1-3 год, за да се оцени развитието на АМЛ и бъбречна кистозна болест. Препоръчва се и оценка на бъбречната функция (включително определяне на скоростта на гломерулната филтрация) и кръвното налягане най-малко веднъж годишно.

#### **Оценка, диагностициране и наблюдение на СЕГА**

Клиничната диагностика на субependимални гигантоклетъчни астроцитомии (СЕГА) е трудна задача в ранните етапи на заболяването, тъй като СЕГА обикновено са асимптоматични докато блокират ликворната циркулация. СЕГА се образуват от субependимални нодули (СЕН) и се отличават от тях предимно по своя растеж. СЕН присъстват при повечето пациенти с КТС, но само малка част от тях развиват СЕГА. Неврологични прояви могат да настъпят във всеки момент от живота на човек. Невропсихичните прояви на КТС не са диагностични характеристики на заболяването, но често представляват основните опасения на пациентите и техните семейства. След поставяне на диагноза за КТС се препоръчва честото провеждане на скрининг, в зависимост от възрастта, за установяване на поведенчески и когнитивни разстройства и такива, свързани с развитието. Проследяването с магнитен резонанс (ЯМР) на мозъка на всеки 1-3 год при пациенти до 25 годишна възраст, без симптоми, се препоръчва за следене на нова поява на СЕГА. При пациенти с голям или растящ СЕГА или със СЕГА причиняващо разширение на мозъчните вентрикули, но все още безсимптомни, се препоръчва по-често наблюдение с ЯМР, като пациентите и техните семейства трябва да бъдат образовани по отношение на потенциални нови симптоми. Пациенти с доказани асимптоматични СЕГА в детството трябва да продължат да бъдат периодично проследявани и след 18 годишна възраст, за откриването на растеж.

Препоръчва се скрининг за КТС -свързани невропсихични разстройства (TAND) най-малко веднъж годишно при всяка клинична визита. Както и извършване на цялостна формална оценка за TAND в ключови за развитието времеви точки: ранна детска възраст (0-3 год), предучилищна възраст (3-6 год), ранна училищна възраст (6-9 год), юношеството (12-16 год), началото на зрелостта (18-25 год) и ако е необходимо след това. Решенията за терапевтичното поведение трябва да се основават на индивидуалния TAND- профил на всеки пациент. Винаги се препоръчва необходимостта от индивидуална образователна програма. Наличието на внезапна промяна в поведението би трябвало да подтикне наблюдаващия екип за медицинска / клинична оценка, за да се разгледат възможните медицински причини (например СЕГА, припадъци, бъбречна болест).

Препоръчва се извършване на рутинна електроенцефалография (ЕЕГ) при лица с известна или подозирана епилептична активност. Честотата на рутинната ЕЕГ трябва да бъде определяна от клинична необходимост, а не на точно определени интервали. Продължителното видео ЕЕГ, 24 часа или по-дълго, е подходящо, когато епилептичната изява е неясна или когато са налични необесними прояви на сънливост, промени в поведението, или друга промяна в когнитивната или неврологична функция на пациента. Насочването към специалист или психолог спомага за диагностицирането на нарушения в развитието на нервната система и психичните разстройства.

#### Библиография:

1. **Tuberous Sclerosis Association.** *Clinical guidelines for the care of patients with tuberous sclerosis: summary.* September 2011.
2. **Henske EP ED, Bissler JJ.** *Tuberous Sclerosis Alliance. Renal manifestations in tuberous sclerosis complex. Available via: <http://www.tsalliance.org/documents/Renal%20Manifestations%20in%20TSC.pdf>* 2006.
3. **Tuberous Sclerosis Alliance (US).** *Kidney Involvement in TSC.* Available at <http://www.tsalliance.org/pages.aspx?content=49>. 2011.
4. **Siroky BJ, Czyzyk-Krzaska MF, Bissler JJ.** Renal involvement in tuberous sclerosis complex and von Hippel-Lindau disease: shared disease mechanisms? *Nature clinical practice. Nephrology.* Mar 2009;5(3):143-156.
5. **Australasian Tuberous Sclerosis Society.** *Clinical guidelines for the care of patients with tuberous sclerosis complex.* Available via: <http://www.atss.org.au/images/stories/clinical%20guidelines%202009.pdf>. 2009.
6. **Franz DN.** Everolimus: an mTOR inhibitor for the treatment of tuberous sclerosis. *Expert review of anticancer therapy.* 2011;11(8):1181-1192.
7. **Dixon BP, Hulbert JC, Bissler JJ.** Tuberous sclerosis complex renal disease. *Nephron. Experimental nephrology.* 2011;118(1):e15-20.
8. **Budde K, Gaedeke J.** Tuberous Sclerosis Complex-Associated Angiomyolipomas: Focus on mTOR Inhibition. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* Nov 28 2011.
9. **Nelson CP, Sanda MG.** Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *The Journal of urology.* Oct 2002;168(4 Pt 1):1315-1325.
10. **Nelson HP.** Case 18-1994: tuberous sclerosis. *N Engl J Med.* Sep 22 1994;331(12):813-814.
11. **Jozwiak S, Nabbut R, Curatolo P,** On behalf of the participants of the TSCCMfS, Epilepsy M. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society.* Feb 4 2013
12. **Nabbut R, Santos M, Rolland Y, Delalande O, Dulac O, Chiron C.** Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Mar 1999;66(3):370-375
13. **Roach ES, Gomez MR, Northrup H.** Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *Journal of child neurology.* Dec 1998;13(12):624-628.
14. **Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S.** Tuberous sclerosis. *Lancet.* Aug 23 2008;372(9639):657-668.

#### Алгоритми за лечение на заболяването

**Международните ръководства за лечение препоръчват Еверолимус като възможност за лечение на пациенти с асимптоматични СЕГА или АМЛ. Еверолимус е изпитван в мащабни, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания от фаза 3, за да се оцени напълно ефикасността му при лечението на прояви на КТС, като СЕГА и АМЛ.**

**Насоки на Международната група за консенсус по проблемите на КТС от 2012 г.**

- Нарастващи СЕГА, които не причиняват симптоми:

Лечение с хирургическа интервенция или mTOR инхибитори.

- Пациенти с остра симптоматика: Препоръчва се хирургична резекция
- Нарастващи, но иначе асимптоматични СЕГА: Медикаментозната терапия с mTOR инхибитори или хирургичната резекция може да бъде ефективна.

Да се има предвид, че решенията трябва да се вземат съвместно с пациентите или родителите:

**Риск от усложнения или нежелани реакции;**

Разходи за лечение;

Очаквана продължителност на лечението;

Потенциално въздействие върху заболяванията, съпътстващи КТС;

- Пациентите с едностранни, единични, големи общо-резектабилни СЕГА, без рискови фактори или други съпътстващи заболявания могат да имат преференциални ползи от операция.
- Пациентите с мултисистемно заболяване или с множество или инфилтриращи лезии на СЕГА, неподатливи на голяма обща резекция, могат да имат полза от лечението с mTOR инхибитори.

**Международните насоки за лечение препоръчват еверолимус като I линия на лечение при АМЛ с диаметър  $\geq 3$  cm без остро кървене.**

**Насоки на Международната групата за консенсус по проблемите на КТС от 2012 г.**

- Емболизацията, последвана от прилагане на кортикостероиди, представлява първа линия терапия за АМЛ, проявяваща се с остър кръвоизлив.
  - Препоръчва се да се избягва нефректомия.
  - При АМЛ с диаметър  $\geq 3$  cm и без остро кървене: Като първа линия на лечение се препоръчва mTOR инхибитор еверолимус, за спиране на продължаващия растеж и кървене.
- Емболизацията и прилагането на кортикостероиди или бъбречно-съхраняващата резекция са подходящи като втора линия на лечение.

**Ползи от системна терапия с еверолимус**

**Еверолимус е изпитван в мащабни, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания от фаза 3, за да се оцени напълно ефикасността му при лечение на прояви на КТС, като АМЛ и СЕГА.**

**C2485**

- Значително намаляване на обема на СЕГА с данни за продължителна ефикасност на 3-годишна възраст
- Намаляване на честотата на пристъпите
- Подобрения в лицевите ангиофиброми
- Подобрения в оценката на Въпросниците за качеството на живот при детска епилепсия

**EXIST-1**

- Значително подобрене в честотата на отговора при СЕГА и клинично значима полза по отношение на времето до прогресия на СЕГА
- Клинично значима полза по отношение на честотата на отговора при кожни лезии
- Отговор на бъбречен ангиомиолипом (АМЛ)

**EXIST-2**

- Значително подобрене в честотата на отговора при бъбречен АМЛ и значително удължаване на времето до прогресия на АМЛ
- Значително подобрене в честотата на отговора при кожни лезии

**Библиография:**

1. TSC Alliance. 2012 international TSC clinical consensus conference recommendations for surveillance and management. <http://www.tsalliance.org/pages.aspx?content=731>. Accessed July 14, 2013.
2. Krueger DA et al. *Pediatric Neurol.* 2013;49:255-265.
3. McGrain B, Lebec J, Shah G, Klimovsky J, Korlepara N. Everolimus (RAD001) therapy of giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex: Novartis Pharmaceutical Corporation; 2012. CRAD001C2485.
4. Krueger DA, Care MM, Agricola K, Tudor C, Mays M, Franz DN. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology.* 2013;80(6):574-580.
5. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9861):125-132.
6. Bisler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.*

## Алгоритми за проследяване на заболяването

### Препоръки за наблюдение и контрол на Международната конференция на групата за консенсус по проблемите на комплексната туберозна склероза от 2012 г.

**Проследяване:** Пациентите с КТС трябва да бъдат проследявани в зависимост от възрастта:  
 На всеки 1 до 3 години до 25-годишна възраст;  
 След 30-годишна възраст: Интервалите могат да бъдат удължени при непроменливи СЕГА и стабилно състояние на пациента.

**Продължаващо проследяване за установяване на растеж на СЕГА:** ЯМР трябва да се повтори след 6 месеца за наличие на тумори >1 cm  
 Честотата на проверките и сканирането за проследяване трябва да се увеличи при нова поява на симптоми или при повишаване активността на пристъпите, или при растеж на СЕГА.

**Пациентите с АМЛ** трябва да провеждат ЯМР на коремна област на всеки 1 – 3 години до края на живота. Ежегодна оценка на бъбречната функция (GFR) и кръвното налягане също се препоръчва.

Емболизация, последвана от прилагане на кортикостероиди, като I линия на лечение за АМЛ с остър кръвоизлив; Но да се избягва нефректомия.

**Лечение с mTOR инхибитор като I линия на лечение за асимптоматичен, нарастващ АМЛ с диаметър >3 cm.**

#### Библиография:

1. Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, Marshall FF. The management of renal angiomyolipoma. *The Journal of urology*. Jun 1986;135(6):1121-1124.
2. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. Oct 2013;49(4):255-265.
3. Tuberous Sclerosis Association. *Clinical guidelines for the care of patients with tuberous sclerosis: summary*. September 2011
4. O'Callaghan FJ, Harris T, Joinson C, et al. The relation of infantile spasms, tubers, and intelligence in tuberous sclerosis complex. *Arch Dis Child*. Jun 2004;89(6):530-533.
5. Roach J, Roach ES, Bartels U, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the international tuberous sclerosis complex consensus conference 2012. *Pediatr Neurol*. Dec 2013;49(6):439-444.
6. Jozwiak S, Nabbout R, Curatolo P, On behalf of the participants of the TSCCMFS, Epilepsy M. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. Feb 4 2013.

## Алгоритми за рехабилитация на заболяването

- Не са приложими

**Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)**

Комплексна туберозна склероза двете и основни форми на развитие Субependимални гигантоклетъчни астроцитомии (СЕГА), асоциирани с комплекса туберозна склероза (КТС) и, Бъбречен ангиомиолиптом (АМЛ), асоцииран с комплекса туберозна склероза (КТС) е модел на заболяване, при което може да се провежда изключително ефективно и ефикасно наблюдение на развитието съпътстващо с профилактика.

За да бъде ефективна всяка програма, трябва едновременно да се провежда: диагностика (клинична и ДНК), медикогенетично консултиране, фамилна анамнеза на 3 поколения. Предложение за генетични изследвания за семейна консултация или когато диагнозата за КТС е под въпрос. Предложение за генетични изследвания и семейна консултация при лица в репродуктивна възраст или отскоро обмислящи да имат деца. Пренаталната диагностика чрез генетично изследване може да успокои семействата, че даден нов случай представлява спорадична мутация и че при родствениците няма риск от унаследяване на заболяването. В някои случаи, обикновено когато е налице родител с КТС, може да се извърши пренатален скрининг за установяване наличието на сърдечни и мозъчни лезии с помощта на фетална ехография и ЯМР.

**Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба**

Пациентите с Комплексна туберозна склероза трябва задължително да бъдат диагностицирани, лекувани и проследявани в специализирани центрове. Предимствата на центрoвете са многобройни и са свързани от една страна с качеството на медицинско обслужване и от друга – с удобството и качеството на живот на обслужваните пациенти: 24-часова телефонна връзка и възможност за оказване на денонощна спешна помощ; възможност за получаване на консултации от интердисциплинарен екип с опит в областта на редките заболявания; възможност за безплатно провеждане на всички необходими изследвания и консултации; планиране на диспансерно проследяване, съобразявайки се с възможностите на пациента; провеждане на комфортно едnodневно лечение в условия на извънболничен стационар с минимално отсъствие от училище или работа и др.

Имайки предвид броя на пациентите със симптоматична форма на Комплексна туберозна склероза в България и съществуващата медицинска практика и компетентност в момента, в нашата страна е необходимо да бъдат разкрити 1 или 2 Центъра за комплексно лечение на Комплексна туберозна склероза в университетските болнични структури в София и/или Варна. Центровете могат да изпълняват цялостната диагностична, лечебна и диспансерна дейност. Необходимо е създаване на Клинична процедура за проследяване на терапевтичния отговор на пациенти на домашно лечение с прицелна перорална противотуморна терапия с диагноза бъбречен ангиомиолиптом, асоцииран с туберозна склероза и съответните промени към Клинична пътека № 68, необходими, за да се осигури възможност за хоспитализация на тези пациенти при индикация за бъбречен ангиомиолиптом, асоцииран с туберозна склероза и хронична бъбречна недостатъчност. Задължителна част от медицинската и психо-социална грижа е комплексния подход, който трябва да бъде осъществен от интердисциплинарен екип в зависимост от водещата клинична картина/ симптоматика на заболяването Субependимални гигантоклетъчни астроцитомии (СЕГА) или Бъбречен ангиомиолиптом (АМЛ), асоциирани с комплекса туберозна склероза (КТС). Комплексният подход включва изграждането на интердисциплинарен екип от детски невролог (при СЕГА) или нефролог (при АМЛ), детски онко-хематолог (за СЕГА), рентгенолог, дерматолог, уролог, пулмолог, генетик, патолог, клиничен фармаколог, психолог, социален работник. Поради това, че част от болничните заведения са специализирани за лечение само на пациенти с неврологични заболявания и освен с невролози не разполагат с други тесни специалисти, съответните профилирани експерти от интердисциплинарните екипи могат да бъдат привлечени чрез договори и да им бъде осигурено заплащане от болничното заведение, в което е разкрит центъра или по линия на нова национална програма по редки болести. На същия принцип може да бъде организирана и консултативната помощ в центрoвете, разкрити в многопрофилните болници, независимо от това, че профилните специалисти са служители в същото болнично заведение, където е разкрит и експертния център. За финансиране от МЗ или чрез национална програма може да се обсъжда и дейността в центрoвете, свързана поддържането на електронна база данни и регистър за пациентите с Комплексна туберозна склероза.

**Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)**

Понастоящем пациентите с Комплексна туберозна склероза и двете основни форми на развитие Субependимални гигантоклетъчни астроцитомии (СЕГА), асоциирани с комплекса туберозна склероза (КТС) и, Бъбречен ангиомиолипом (АМЛ), асоцииран с комплекса туберозна склероза (КТС) се диагностицират, лекуват и проследяват в Клиниката по нефрология и трансплантация в УМБАЛ "Александровска" - София; МБАЛНП „Св. Наум“ - София; УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна. По настоящем лечението и наблюдението на пациентите с комплексна туберозна склероза се осъществява само чрез хоспитализация в зависимост от вида на водещата диагноза СЕГА или АМЛ в съответната в специализирана структура на профилирана или многопрофилни болници.

В България няма регистър на болните с КТС, но при идеални условия (екстраполация по световни данни 1:20000 население), предполагаемите болни с КТС в България трябва да са около 350 човека.

Според данни от клиниката по нефрология и трансплантация в УМБАЛ "Александровска", към настоящия момент са диагностицирани 10 пациента с бъбречни АМЛ, свързани с КТС.

Наличните епидемиологични данни за страната са от клиниката по нерни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“, София. Според преминалите болни за 10 години в клиниката, към настоящия момент в България има диагностицирани 41 деца с КТС. От тях всички имат кожни промени- 100%. С епилепсия са 95%, Умствена изостаналост: 65% от децата, с аутизъм: 17.5%.

100% от диагностицираните деца имат доказани Субependимни нодули кортикални тубери/ дисплазии.

При 17.5% от диагностицираните е доказавно наличието на Субependимални гигантоклетъчни астроцитомии (СЕГА).

Към настоящия момент две деца с СЕГА при КТС се лекуват с еверолимус в УМБАЛНП.

#### *Библиография:*

*I. V. Vojinova, D. Deneva, V. Tomov, E. Slavkova, I. Milanov Туберозна склероза комплекс (TSC) - нови диагностични критерии и правила за проследяване и лечение. Честота и клинична характеристика при български пациенти с TSC. Педиатрия, 2015: 55 (1), 26-30.*