

Epilepsija i tuberozna skleroza

Vukoja, Josipa

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:378166>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Josipa Vukoja

Epilepsija i tuberozna skleroza

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Željke Petelin Gadže i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021/2022.

POPIS KRATICA

AEL – Antiepileptički lijek

AET – Antiepileptička terapija

ASD – Autism spectar disorder

DALY – Disability-adjusted life year

EEG – Elektroencefalografija

GABA – Gama-amino butirična kiselina

GBD – Global burden of disease

ILAE – International League Against Epilepsy

mTOR – mammalian target of rapamycin

NRK – Neurokirurško liječenje

PET – Pozitronska emisijska tomografija

SEGA – Subependimalni tumori velikih ili astrocita

SEN – Subependimalni čvorići

SPECT – Kompjutorizirana tomografija emisijom pojedinačnog fotona

SŽS – Središnji živčani sustav

TOSCA - TuberOus Sclerosis registry to increase disease Awareness

TSC – Tuberous Sclerosis Complex stanica

VGB – vigabatrin

WHO – World Health Organisation

SAŽETAK

EPILEPSIJA I TUBEROZNA SKLEROZA

Epilepsija je jedna od najčešćih neuroloških bolesti, a zbog svojih je značajki ozbiljan medicinski i socijalni problem. Definirana se kao bolest karakterizirana trajnom predispozicijom za nastanak epileptičkih napadaja te neurobiološkim, kognitivnim, psihološkim i socijalnim posljedicama tog stanja. Dijagnoza se ,osim prema definiranim kriterijima izdanim od strane ILAE , postavlja i na temelju kliničke slike, nalaza EEG-a koji je zlatni standard za dijagnostiku epilepsija te drugih neuroslikovnih metoda. Liječenje epilepsije je simptomatsko, s ciljem reduciranja ili potpunog zaustavljanja epileptičkih napadaja. Epileptički napadaji se kod velikog broja oboljelih uspijevaju zadovoljavajuće kontrolirati dostupnom antiepileptičkom terapijom (AET). Epilepsija je jedna od glavnih kliničkih manifestacija te značajnim uzrokom morbiditeta i mortaliteta multisistemske bolesti tuberozne skleroze (TSC). Tuberozna skleroza je nasljedna autosomno dominantna bolest uzrokovana mutacijom tumor supresor gena TSC1 ili TSC2, što uzrokuje prekomjernu aktivaciju mTOR signalnog puta, koji je uključen u procese proliferacije, stanične migracije i angiogeneze. Rezultat prekomjerne aktivacije signalnog puta je stvaranje hamartoma u brojnim organima koji uzrokuju kliničke simptome bolesti. Rano postavljanje dijagnoze na temelju međusobno neovisnih kliničkih i genetskih kriterija, pravovremeno liječenje i praćenje pacijenata unaprijedilo je kvalitetu života i poboljšalo kliničke ishode bolesti. Liječenje TSC-a temelji se na simptomatskoj terapiji, međutim, sve više se u liječenju koriste mTOR inhibitori koji djeluju ciljano na uzrok bolesti na molekularnoj razini.

Ključne riječi: epilepsija, antiepileptička terapija, tuberozna skleroza, mTOR inhibitori

SUMMARY

EPILEPSY AND TUBEROUS SCLEROSIS

Epilepsy is one of the most frequent neurological diseases and a serious medical and social issue due to its clinical features. It is defined as a disease characterised by a permanent predisposition for epileptic seizures, as well as the neurobiological, cognitive, psychological and social consequences of said state. It is diagnosed, apart from the criteria defined by the International League Against Epilepsy (ILAE), based on the clinical presentation, electroencephalography (EEG) findings (the gold standard for diagnosing epilepsy) and other neuroimaging methods. The treatment of epilepsy is symptomatic, with the goal of reduction or complete cessation of epileptic seizures. In the majority of patients, epileptic seizures can be adequately controlled by the available antiepileptic treatments (AET). Epilepsy is one of the main clinical manifestations and a significant cause of morbidity and mortality in a multisystem disorder called tuberous sclerosis (TSC). Tuberous sclerosis is a hereditary, autosomal dominant disease caused by a mutation of the tumour suppressor genes TSC1 or TSC2. This mutation causes the overactivation of the mTOR signal pathway, which participates in the processes of proliferation, cellular migration and angiogenesis. The result of signal pathway overactivation is the formation of hamartomas in numerous organs, which cause clinical symptoms of the disease. Early diagnosis based on independent clinical and genetic criteria, timely treatment and patient follow-up has advanced the quality of life and improved clinical outcomes. The treatment of TSC is based on symptomatic therapy. However, mTOR inhibitors, which act by targeting the cause of the disease on a molecular level, are being increasingly used.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, tuberous sclerosis, mTOR inhibitors

SADRŽAJ

1. EPILEPSIJA	1
1.1. UVOD I DEFINICIJA	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA	1
1.3. PATOFIZIOLOGIJA	2
1.4. ETIOLOGIJA	3
1.5. KLASIFIKACIJA EPILEPSIJA.....	4
1.6. DIJAGNOSTIKA EPILEPSIJA	7
1.7. LIJEČENJE EPILEPSIJE.....	8
1.7.1. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE EPILEPSIJE	9
1.7.2. NEUROKIRURŠKO LIJEČENJE EPILEPSIJA	12
2. TUBEROZNA SKLEROZA	13
2.1. ETIOPATOGENEZA	13
2.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE	15
2.2.1. KOŽA.....	16
2.2.2. MOZAK	17
2.2.3. BUBREZI.....	19
2.2.4. SRCE	20
2.2.5. PLUĆA.....	20
2.2.6. OKO	21
2.3. DIJAGNOZA	21
2.4. PRAĆENJE BOLESTI.....	24
2.5. LIJEČENJE	25
2.5.1. EPILEPSIJA.....	26
2.5.2. SEGA TUMORI.....	28
2.5.3. BUBREŽNI ANGIOMIOLIPOM.....	28
2.5.4. ANGIOFIBROMI.....	28
2.5.5. mTOR INHIBITORI	29
3. ZAKLJUČAK	30
4. POPIS LITERATURE	32

5. ZAHVALE.....	35
6. ŽIVOTOPIS	36

1. EPILEPSIJA

1.1. UVOD I DEFINICIJA

Epilepsija je 2005. godine konceptualno definirana kao moždani poremećaj karakteriziran trajnom predispozicijom za nastanak epileptičkih napadaja te s neurobiološkim, kognitivnim, psihološkim i socijalnim posljedicama toga stanja.(1) Epileptički napadaji su paroksizimalni, prolazni, obično kratkotrajni poremećaji funkcije središnjeg živčanog sustava, a uzrokovani su iznenadnim, snažnim i hipersinkronim neuralnim izbijanjem.(2)

Dijagnoza epilepsije postavlja se(3):

- Nakon dva neprovocirana epileptička napadaja u razmaku manjem od 24 sata
- Nakon jednog neprovociranog (ili refleksnog) napadaja ukoliko je vjerojatnost za ponovnim napadajem slična općem riziku za ponavljanje napadaja (60 %) nakon dva neprovocirana napadaja u sljedećih 10 godina
- Kod bolesnika s dijagnozom epileptičkog sindroma

Bitno je istaknuti da ukoliko je postavljena dijagnoza epilepsije, umjesto termina „moždani poremećaj“ koristi se termin „bolest“ kako bi se naglasila važnost epilepsije oboljelima, liječnicima ali i društvu u cjelini.(1)

1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Epilepsija je jedna od najučestalijih neuroloških bolesti koja pogađa 1 % populacije. Od epilepsije u svijetu boluje oko 50 milijuna ljudi, u Europi 6 milijuna te 40 000 osoba u Republici Hrvatskoj. Upravo zbog navedenih brojki epilepsija se smatra ozbiljnim medicinskim i socijalnim problemom.(1) Prema studiji „Globalno opterećenje bolesti“ (*Global Burden of Disease*) koju je

2010. godine provela WHO epilepsija je svrstana na drugo mjesto među neurološkim bolestima prema DALY-u koji označava broj godina života izgubljenih zbog ugroženog zdravlja, invaliditeta ili rane smrti. DALY prema procjenama GBD za epilepsiju iznosi 13 milijuna godina.(4) Prevalencija i incidencija epilepsije više su u zemljama u razvoju u odnosu na razvijene zemlje.(4,5) Rizik od razvoja epilepsije tijekom života iznosi između 3 i 5 %. Vrhunac pojavnosti bolesti je u dojenačkoj dobi, pubertetu i generativnoj dobi, a zatim ponovno raste nakon navršene 65.godine života.(1)

1.3. PATOFIZIOLOGIJA

Epilepsija je paroksizimalni poremećaj funkcije središnjeg živčanog sustava prema svojem karakteru rekurentan, stereotipan i povezan s ekscesivnim, sinkronim, u početku ograničenim kortikalnim neuronalnim izbijanjima.(1) Poremećaj funkcije SŽS-a dovodi do hiperekscitabilnosti koja nastaje uslijed neravnoteže između pojačanog djelovanja ekscitatornih neurotransmitera (glutamat, aspartat) ili smanjenjem aktivnosti inhibitornih neurotransmitera (gama-amino butirična kiselina – GABA). Promjena u kojoj se funkcionalno zdrava regija mozga mijenja te postaje hiperekscitabilna i sposobna spontano generirati epileptičke napadaje naziva se epileptogenezom, a definicija epileptogeneze se mijenjala sukladno novim znanstvenim spoznajama. Smatralo se da je to proces koji se odvijao latentno do pojave prvog epileptičkog napadaja, međutim novije studije dokazuju kako se taj proces nastavlja i nakon manifestacije prvog napadaja te može rezultirati pogoršanjem bolesti.(6) Ishodište epileptičkih napadaja naziva se epileptičkim fokusom te ga karakterizira kortikalna lokalizacija i velik broj patološki promijenjenih deaferentiranih neurona. Postoje razlike u osjetljivosti pojedinih regija mozga na epileptogene procese, a ističe se regija hipokampusa, entorinalni korteks i amigdala koje obuhvaćaju medijalni temporalni režanj, tzv. mezijalno područje. Lokalizacija epileptičkog fokusa

utječe na razvoj kliničke slike. Žarišni epileptički napadaji karakterizirani su paroksizmalnim izbijanjem u ograničenoj regiji mozga te se sukladno tome manifestiraju žarišnim simptomima i žarišnim promjenama u EEG-u. Generalizirani napadaji najvjerojatnije započinju simultano bilateralno u talamusu i drugim subkortikalnim strukturama (diencefalonu i retikularnoj formaciji moždanog debla).(1)

1.4. ETIOLOGIJA

Etiologija epilepsije izuzetno je važna u kliničkom tijeku i prognozi same bolesti. Sukladno tome prilikom revidiranja smjernica Internacionalne lige protiv epilepsije – ILAE (engl. *International League Against Epilepsy*) iz 2010. godine u posljednjim smjericama izdanim 2017. godine epilepsije su podijeljene prema etiologiji na(1,7,8):

- Genske epilepsije (posljedica kromosomskih ili genskih abnormalnosti)
- Strukturalne (posljedica kongenitalnih malformacija kortikalnog razvoja, vaskularnih malformacija, hipokampalne skleroze, hipoksijsko-ishemijske strukturalne abnormalnosti mozga, traumatskih ozljeda mozga, tumora mozga, porencefaličnih cista)
- Metaboličke (posljedica neke genske manjkavosti kao što su mitohondrijski poremećaji ili pak stečene kao što je manjak piridoksina)
- Imunosno posredovane (primjerice kod autoimunih encefalitisa gdje se pojavljuju protutijela na receptore na membranama neurona)
- Uzrokovane infekcijama SŽS-a
- Nepoznate etiologije

1.5. KLASIFIKACIJA EPILEPSIJA

ILAE od svog osnutka 1909. godine predlaže i definira klasifikacije epileptičnih napadaja. Prvi početak etabliranja internacionalne klasifikacije epileptičkih napadaja datira iz 1964. godine (Gastaut i sur., Marseilles), s obzirom da su dotadašnje klasifikacije epileptičkih napadaja bile različite te da je postojala potreba za standardiziranim i ujednačenim sustavom klasifikacije.(1,9)

Sljedeća dva desetljeća uslijedio je period intenzivnih rasprava te stjecanja novih saznanja. Komisija ILAE predvođena Dreifussom i Penryjem 1981. godine proučila je stotine elektroencefalografskih snimaka kako bi na temelju njih razvila nove preporuke, a zahvaljujući podacima koji su im tad bili dostupni epileptički napadaji podjeljeni su na žarišne (fokalne) napadaje, generalizirane napadaje te na različite specifične generalizirane tipove napadaja.(10)

„Klasifikacija epilepsija i epileptičkih sindroma“ izdana 1989. godine temeljila se upravo na tim spoznajama, te je bila izrazito prihvaćena širom svijeta, a ostvaren je i značajan utjecaj na daljnje istraživanje epilepsije. Dijagnoza tipa napadaja i epileptičkog sindroma temelji se na kliničkim i elektroencefalografskim (EEG) manifestacijama, uz dodatnu pomoć neuroslikovnih metoda te rezultata molekularno-genskih analiza u pojedinim slučajevima.(8)

Godine 2010. ILAE je predložila reviziju klasifikacije napadaja koja reflektira napredak u razumijevanju epilepsije kao poremećaja moždane mreže (engl. *Brain network disorder*). Godine 2017. ILAE objavljuje operativnu (praktičnu) klasifikaciju epilepsije baziranu na klasifikaciji iz 1981. godine, koja je revidirana 2010. godine (vidi Tablicu 1).

Epileptički napadaji se dijele u dvije velike skupine, žarišni (fokalni) i generalizirani. Žarišni napadaji nastaju patološkim izbijanjem skupine neurona (neuronske mreže) u jednoj hemisferi, dok su generalizirani napadaji posljedica patološkog izbijanja neuronskih mreža u objema

hemisferama. Žarišni napadaji mogu biti ograničeni na izbijanja u dijelu jednog režnja ili se širiti u druge dijelove istog režnja, zatim druge režnjeve iste hemisfere, pa čak i u drugu moždanu hemisferu. Česti su primjeri širenja epileptičkog napadaja iz medijalnih temporalnih struktura u druge dijelove temporalnog režnja, orbitofrontalnu regiju ili inzulu, zatim brza propagacija iz posteriornog korteksa u frontalni režanj te transformacija žarišnog u generalizirani napadaj. Budući da je propagacija epileptičnih napadaja česta, ispravnija je podjela epileptičkih napadaja (ILAE, 2017.) na tri osnovne skupine:

- Napadaji sa žarišnim početkom
- Napadaji sa generaliziranim početkom
- Napadaji s nepoznatim početkom

Sukladno tomu, epilepsije dijelimo na žarišne, generalizirane, kombinirane žarišne i generalizirane i nepoznate. Napadaji sa žarišnim početkom dalje se dijele na one s motoričkim i nemotoričkim početkom. Osim toga, napadaje sa žarišnim početkom razlikujemo ovisno o stanju svijesti, pri čemu zapravo mislimo na kvalitativne poremećaje svijesti. Generalizirani epileptički napadaji, također se dijele na motoričke i nemotoričke (apsans) i gotovo se uvijek pojavljuju s poremećajem svijesti, a iznimku čine mioklonički napadaji kod kojih je svijest uglavnom očuvana.(2) Žarišni napadaj s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke odražava obrazac propagacije napadaja, a ne jedinstveni tip napadaja, međutim vrlo je čest i zbog toga je zadržan u zasebnoj kategorizaciji. Termin „bilateralni“ rabi se za toničko-kloničke napadaje koji propagiraju u obje hemisfere, a „generalizirani“ za napadaje koji simultano započinju u objema hemisferama. Dozvoljeno je napadaje okarakterizirati i kao neklasificirane, kako bi se kasnije napadaj točnije karakterizirao. Neklasificirani napadaji mogu se okarakterizirati samo kao

„neklasificirani“ ili sa dodatnim značajkama, uključujući motoričke, nemotoričke, toničko-kloničke, epileptičke soazme ili prekidom radnje. Tip napadaja može se kasnije klasificirati kao žarišni ili generalizirani, ali će se i dalje uz njega vezati prethodno zabilježena značajka (npr. toničko-klonički).(10)

Tablica 1. Operativna klasifikacija epileptičkih napadaja ILAE, 2017.

Žarišni početak	Generalizirani početak	Nepoznati početak
Očuvana/poremećena svjesnost		
Motorički početak automatizmi atonički klonički epileptički spazmi hiperkinetički mioklonički tonički	Motorički toničko-klonički klonički tonički mioklonički miokloničko-toničko-klonički miokloničko-atonički atonički epileptični spazmi	Motorički toničko-klonički epileptični spazmi Nemotorički prekid radnje
Nemotorički početak autonomni prekid radnje kognitivni emocionalni senzorički	Nemotorički (apsans) tipični atipični mioklonički mioklonus vjeđa	
Žarišni napadaji s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napadaje		Neklasificirani

Modificirano prema Fisher RS, i sur., 2017.^(1,10,11)

Iako ne postoji formalna klasifikacija od strane ILAE-e u kliničkoj praksi i literaturi pojam epileptičkog sindroma koji označava zajedničku pojavu vrste epileptičkih napadaja, etiološke podloge, dob pojave i prestanka napadaja, tipični EEG i neuroradiološki nalaz, provocirajuće čimbenike, prisutnost genskog poremećaja i slično, koristi se prilikom opisa npr. Westova

sindroma, Dravetinog sindroma, benigne rolandičke epilepsije, Lennox-Gastautova sindroma, itd.(2)

1.6. DIJAGNOSTIKA EPILEPSIJE

Dijagnostika epilepsije i pojedinih epileptičnih sindroma je opsežna i često vrlo kompleksna, pri čemu su uz kliničke značajke napadaja, odnosno anamnestičke i heteroanamnestičke podatke, odlučujući nalaz elektroencefalografije (EEG), kontinuiranog video-EEG poligrafskog praćenja te magnetne rezonancije mozga (MR).(1)

Elektroencefalografija je odvođenje i registracija promjene bioelektričnih potencijala koji nastaju aktivnošću mozga. Potencijali prikazuju aktivnost većih skupina neurona, a njihovo podrijetlo još nije točno objašnjeno. Promjene potencijala odvođe se (s pomoću 16 ili više elektroda) s mekog oglavka, a zatim se preko sustava pojačala, prenose u uređaj za registraciju. EEG ispitivanje je neškodljivo, bezbolno, a može se ponavljati prema potrebi.(2) EEG svoje najveće dijagnostičko značenje ima upravo u dijagnostici epilepsija, te se stoga nalazi EEG-a koriste za potvrdu dijagnoze napadaja i klasifikaciju vrste epilepsije te epileptičkih sindroma. Senzitivnost EEG-a za pacijente s epilepsijom je 25-56 %, a specifičnost 78-98 %.(1) Važno je naglasiti da je u čak 30 % bolesnika s epilepsijom EEG u granicama normale. U tom slučaju se ponavlja snimanje u više navrata uz korištenje provocirajućih postupaka: hiperventilacije, fotostimulacije, deprivacije sna ili cjelonoćno snimanje EEG-a.(2) Nalaz EEG-a značajan je prilikom propisivanja adekvatne antiepileptičke terapije.(12)

Neuroradiološke slikovne tehnike (CT i MR mozga, ali i sofisticirani postupci postprocesuiranja MR-a mozga) također primjenjujemo u obradi bolesnika s epilepsijom ili sumnjom na epilepsiju, ali ne za postavljanje dijagnoze već za utvrđivanje uzroka napadaja (moždani udar, tumor, greške kortikalnog razvoja i sl.).(2,8)

Genetsko testiranje ima sve veći značaj u dijagnostici epilepsija. U posljednja dva desetljeća otkrivena je genska etiologija u više od polovice svih epilepsija, te su defekti pojedinačnih gena za ionske kanale ili receptore neurotransmitera povezani s većinom nasljednih oblika epilepsije. Genetsko testiranje provodi se sekvencioniranjem nove generacije (eng. *Next generation sequencing* – *NGS*). NGS je relativno brza pretraga koja omogućava pregled cjeloukupnog ljudskog genoma te specifične gene od interesa. Ovisno o širini pretraživanja ljudskog DNA primjenjivost NGS-a bazira se na sekvenciranju cijelog genoma (eng. *Whole genome sequencing* – *WGS*), samo kodirajućih sekvenca (eng. *Whole exome sequencing* – *WES*) ili određenih skupina gena, odnosno panela.(13)

1.7. LIJEČENJE EPILEPSIJE

Liječenje epilepsije je simptomatsko, s ciljem reduciranja ili potpunog zaustavljanja epileptičkih napadaja. U liječenju akutnih simptomatskih napadaja koji nastaju kao posljedica toksičnih i metaboličkih poremećaja, liječenje je usmjereno na normalizaciju metaboličkih poremećaja. Ako su epileptički napadaji posljedica intrakranijalnih procesa, njihovo liječenje može rezultirati prekidom napadaja, no zaostale gliozne promjene mogu uzrokovati kontinuiranu pojavu epileptičkih napadaja.(1) U najvećeg broja bolesnika epileptički napadaji se uspijevaju zadovoljavajuće kontrolirati i liječiti dostupnom antiepileptičkom terapijom (AET). Preduvjet terapijske uspješnosti je što bolje definirati klinički fenotip ili epileptički sindrom, što ranije

uključiti pravilnu antiepileptičku terapiju u optimalnoj dozi (ili prema potrebi racionalnu dualnu terapiju) te voditi posebno računa o specifičnoj populaciji koju predstavljaju žene u generativnoj dobi i bolesnici starije dobne skupine.(2) Bolesnici u kojih se dostupnom antiepileptičkom terapijom ne može postići zadovoljavajuća kontrola epileptičkih napadaja, tzv. farmakorezistentni bolesnici postotak kojih se prema podacima u literaturi kreće od 25 % do 40 %, kandidati su za preoperativnu obradu i neurokirurško liječenje.(14)

1.7.1. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE EPILEPSIJE

Osnovni principi farmakološkog liječenja epilepsija, odnosno cilj antiepileptičke farmakoterapije su kontrola napada, izbjegavanje nuspojava i održavanje ili obnavljanje kvalitete života. Preferira se primjena jednog antiepileptičkog lijeka (AEL) – monoterapija, kada god je to moguće.(15) Vrlo važna odluka se odnosi na to kad započeti liječenje. Postoji niz multicentričnih kliničkih istraživanja s uglavnom sličnim rezultatima i preporukama, koji upućuju na to da rani početak terapije povećava vjerovatnost postizanja dobre kontrole epileptičkih napadaja, a uzevši u obzir činjenicu da aktivna epilepsija pokazuje tendenciju pogoršanja.(1) AET se uvodi nakon postavljanja dijagnoze epilepsije. Dijagnoza epilepsije načelno se postavlja nakon javljanja dvaju ili više neprovociranih ili refleksnih epileptičkih napada, koji su se dogodili u vremenskom razmaku duljem od 24 sata. Iznimno, dijagnoza se postavlja već nakon prvog napada, ukoliko postoji veliki rizik da se napad ponovi. Bolesnici s povišenim rizikom od ponovljenog napada su oni sa strukturalnim promjenama mozga (preboljeli moždani udar, infekcije SŽS, trauma mozga, tumori, greške kortikalnog razvoja, hipokampalna skleroza i slično), neurološkim deficitom ili poremećajem, EEG abnormalnostima te oni kod kojih se prvi napad dogodi u snu ili se postavi dijagnoza epileptičkog sindroma.(15) Odluka o izboru AEL-a treba biti individualizirana, uz

konzultaciju neurologa te donesena tako u obzir uzima vrstu epileptičkog napada, prisutnost epileptičkog sindroma, druge lijekove koje bolesnik koristi, komorbiditete, način života i preferencije bolesnika.(16)

Antiepileptike možemo podijeliti u dvije osnovne skupine s obzirom na godinu početka uporabe. U skupinu „starih“ antiepileptika ubrajaju se: fenobarbiton koji se pojavio još 1912. godine i metilfenobarbiton koji je sintetiziran 1932.godine, zatim fenitoin 1938.godine., te u radoblju od 1950. do kraja sedamdesetih godina: acetazolamid, primidon, etosuksimid, sultiam, karbamazepin, valproat, klonazepam, klobazam i piracetam. Posljednjih 20-ak godina odobreno je više novih lijekova za liječenje epilepsije nego u bilo kojem drugom neurološkom području. U „novu“ generaciju antiepileptika ubrajaju se: vigabatrin, lamotrigin, gabapentin, felbamat, topiramat, tiagabin, fosfofenitoin, okskarbazepin, levetiracetam, pregabalin, zonisamid, rufinamid, stiripentol, lakoamid,eslikarbazepin acetat, perampanel, brivaracetam.. Karakteristika većine „starih“ antiepileptika je da nemaju širok spektar djelovanja s obzirom na tip epilepsije, učinkovitost im je dosta dobra, no uporaba im je u velikoj mjeri ograničena pojavom brojnih nuspojava i interakcija poglavito povećanjem doze lijeka, te većom incidencijom kongenitalnih malformacija. „Novi“ antiepileptici odlikuju se boljim farmakokinetičkim osobinama, imaju manje nuspojava, a kliničke studije ukazuju na manju učinkovitost kod novodijagnosticiranih parcijalnih epilepsija.(14) Pojmove „stari“ i „ novi“ AEL zamijenili su pojmovi „standardni“ koji se odnosi na AEL stare generacije te „moderni“ koji se odnose na „novu“ generaciju AEL.(2) S obzirom na mehanizam djelovanja antiepileptike možemo podijeliti na one koji blokiraju, odnosno modificiraju voltažno ovisne ionske kanale (kalijske, natrijske, kalcijске), one koji utječu na porast aktivnosti inhibitorne γ -aminobutirične kiseline (GABA),

odnosno smanjenje aktivnosti ekscitatornog glutamata te one koji se vežu na protein sinaptičkih vezikula 2A (SV2A) te utječu na otpuštanje neurotransmitora, što znači novi mehanizam djelovanja.(1,14)

Monoterapijom se uspijeva postići dobra kontrola epileptičkih napadaja u oko 50 % bolesnika. S dva ili tri lijeka uspijeva se postići prihvatljiva kontrola napadaja u još 15-20 % bolesnika. Otprilike u tri četvrtine bolesnika, nakon duljeg ili kraćeg uzimanja AEL-a napadaji u potpunosti prestaju, odnosno epilepsija ulazi u trajnu remisiju. Bolesnici koji su bez epileptičkih napadaja tijekom duljeg razdoblja, često žele prekinuti AET. Pri tomu treba uzeti u obzir da je, prema podacima multicentričnih kliničkih studija, rizik ponovljenog epileptičkog napadaja nakon prestanka uzimanja terapije oko 34 % (podatci variraju od 27-43 %). Odrasli imaju veći rizik za ponovljene napadaje u usporedbi s djecom (39 % naspram 31 %). Prema revidiranoj ILAE- definiciji epilepsija se smatra riješenom u onih bolesnika koji imaju epileptički sindrom ovisan o dobi te su prošli životnu dob specifičnu za određeni sindrom i u bolesnika koji su bez epileptičkih napadaja tijekom 10 godina, a od toga su 5 godina bez AET-e. Sam naziv riješena pri tome implicira da osoba više nema epilepsiju, ali se ne može sa sigurnošću tvrditi da se bolest neće vratiti.

Svaki bolesnik u kojega najmanje dva optimalno odabrana antiepileptika (u monoterapiji ili u dualnoj terapiji) u adekvatnim dozama nisu dovela do remisije bolesti zadovoljava ILAE kriterije za farmakorezistentnu epilepsiju. Mogući mehanizmi nastanka farmakorezistencije su mehanizmi vezani uz bolest (poglavito strukturne lezije mozga), mehanizmi vezani uz lijek te farmakogenetički mehanizmi.(1)

1.7.2. NEUROKIRURŠKO LIJEČENJE EPILEPSIJA

Prema studiji Brodieja čak do 40 % epilepsija je refrakturno na medikamentno liječenje (većina autora navodi brojku od 25 %) pa je u tom slučaju indicirano neurokirurško (NRK) liječenje.(14)

Uspješnost NRK ovisi o vrsti epilepsije, dobi bolesnika i duljini trajanja epilepsije, ali i o kvaliteti prijeoperacijske obrade. Uz iscrpnu anamnezu, neuroslikovne dijagnostičke metode, analizu interiktalnog EEG-a, prijeoperacijska obrada nužno uključuje psihološko testiranje te kontinuirano, višednevno video EEG nadziranje koje je „zlatni standard“ u prijeoperacijskoj obradi.(2) NRK liječenje epilepsije dijeli se na resekcijsku i funkcionalnu kirurgiju. Cilj resekcijske kirurgije je ukloniti epileptogenu zonu koja izaziva epileptičke napadaje. Operativni postupci koji se provode u resekcijskoj kirurgiji su: lezionektomija, temporalna resekcija, ekstratemporalna resekcija i hemisferotomija. Funkcionalna kirurgija je minimalno invazivna NRK metoda liječenja koja se primjenjuje ukoliko bolesnici nisu kandidati za resektivno neurokirurško liječenje. Smatraja se palijativnim postupkom jer za cilj ima smanjenje simptoma, ali ne i potpuno izlječenje epilepsije. U funkcionalnu kirurgiju spada: resekcija žuljevitog tijela (corpus callosa), stimulacija živca vagusa te multiple subpialne transekcije.(17)

2. TUBEROZNA SKLEROZA

Tuberozna skleroza (eng. *Tuberous sclerosis complex – TSC*) je multisistemska neurokutana nasljedna bolest karakterizirana pojavom hamartoma koji zahvaćaju brojne organe, uključujući kožu, SŽS, srce, pluća i bubrege. Bolest su opisali u 19. stoljeću Virchow i Von Recklinghausen nakon što su prilikom obdukcije bolesnika s epileptičkim napadajima i mentalnom retardacijom pronašli hamartome na mozgu i srcu. Početkom dvadesetog stoljeća Bourville je povezo kožne manifestacije bolesti s drugim kliničkim simptomima. Bolest je zbog toga poznata i kao Pringle – Bournevilleova fakomatoza (fakomatoza- neurokutani sindrom). Campbell 1906. te Vogt tri godine kasnije definiraju trijas koji karakterizira TSC, a to su mentalna retardacija, epilepsija i Pringleov tip angiofibroma.(18)

Incidencija bolesti je 1/6000 do 1/10000 živorođene djece. Recentne studije procjenjuju populacijsku prevalenciju oko 1/20 000 osoba. Jednako pogađa oba spola i sve etničke skupine. Karakterizira je velika fenotipska varijabilnost što uvelike otežava dijagnosticiranje.(19) Stope incidencije TSC su do 1980-ih bile citirane između 1/100 000 i 1/200 000, a nakon toga počele su se dijagnosticirati osobe s manje izraženim manifestacijama bolesti. (19)

2.1. ETIOPATOGENEZA

TSC je nasljedna bolest karakterizirana mutacijom tumor supresor gena TSC1 na kromosomu 9q34 koji kodira protein hamartin ili gena TSC2 na kromosomu 16p13 koji kodira protein tuberin.(2) Mutacijom dolazi do gubitka funkcije tumor supresor gena TSC1 ili TSC2 te posljednično do abnormalnih proteina hamartina ili tuberina. Hamartin i tuberin in vivo djeluju kao kompleks inhibirajući rapamicin – mTOR (*prema eng. mammalian target of rapamycin*)

signalni put. mTOR je serin/treonin protein kinaza čija je aktivnost u fiziološkim uvjetima strogo kontrolirana.(20).

Uslijed neadekvatne regulacijske funkcije TSC1/TSC2 gena dolazi do trajne hiperaktivacije nizvodnog rapamicin mTOR signalnog puta, koji utječe na staničnu proliferaciju, migraciju, unos/metabolizam glukoze i angiogenezu uslijed čega dolazi do tumorogeneze i disgeneze u brojnim organima.(21) U mozgu je mTOR uključen u razvoj moždanog korteksa, sinaptičkih funkcija te moždanih aktivnosti kao što su učenje, pamćenje te socijalne funkcije.(21)

TSC može nastati uslijed de novo ili nasljeđenih mutacija. De novo mutacije čine dvije trećine svih dijagnoza TSC-a. Preostala trećina nasljeđuje se autosomno dominantno. Genetski obrazac TSC može se objasniti Knudsonovom hipotezom dva udara. Stjecanjem somatske mutacije u prethodno funkcionalnom alelu TSC1 ili TSC2, uz postojeću mutaciju u drugom alelu dovodi do pojave bolesti. Mutacija gena TSC2 je češća te je povezana težom kliničkom slikom neuroloških manifestacija u odnosu na TSC1 gen.(18)

U mozgu bolesnika s TSC-om zbog trajne aktivacije rapamicin mTOR puta dolazi do razvoja karakterističnih lezija tijekom razvoja.(22) Poremećaji stanične proliferacije, diferencijacije i migracije rezultiraju pojavom kongenitalnih malformacija koje uključuju kortikalne i subkortikalne tubere, subependimalne nodule, subependimalne gigantocelularne astrocitome odnosno SEGA tumore i pojavu migratornih linija u području sive tvari.(11) Prethodno se smatralo kako je etiopatogeneza epilepsija i drugih neurorazvojnih poremećaja u TSC rezultat disfunkcije neurona, međutim neuropatološka obilježja TSC, ali i drugih malformacija kortikalnog razvoja,

prema novijim istraživanjima rezultat su morfoloških i funkcionalnih promjena i u glijalnim stanicama (astrocitima, oligodendrocitima, NG2 gliji te mikrogliji).(22)

Manifestacije TSC u ostalim organima koje pogađa objašnjavaju se također poremećajem regulacije rapamicin mTOR signalnog puta. Procesom tumorigeneze i disgeneze nastaju morfološke lezije na organima, najčešće hamartomi koji se prezentiraju na koži, oku, bubrezima, srcu i plućima. Uzrok su funkcionalnih problema kao što su dismorfizam, ruptura te pritisak na okolna tkiva. Klinička slika rezultat je uzročne veze s anatomskom lezijom uzrokovanom nekontroliranom proliferacijom, diferencijacijom te migracijom. Mozak je jedina iznimka od ovog pravila, s obzirom da mnogi pacijenti s TSC-om imaju neurološke ili psihijatrijske kliničke simptome bez očite uzročne anatomske lezije.(21)

Kutane manifestacije TSC (ungvalni i periungvalni fibromi, angiofibromi, shagin – pjege, folikulocistični te kolagenski hamartomi) karakteriziraju jednaka patohistološka obilježja : obilno zadebljani kolagen, vaskularna hiperplazija te stanična proliferacija fibroblasta.(23)

2.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE

TSC je bolest koja pogađa niz organa i očituje se izrazito varijabilnom kliničkom prezentacijom. Najčešće se hamartomi nalaze na koži, mozgu, bubrezima, plućima i srcu te se sukladno tome bolest manifestira kliničkim simptomima zahvaćenih organa.(19) Osobe koje su nositelji mutacije TSC1/TSC2 gena, s obzirom na potpunu penetrantnost oboljeti će od TSC-a, a vjerovatnost da će mutaciju prenijeti potomstvu iznosi 50%. Međutim, bolest karakterizira široka fenotipska varijabilnost što rezultira izrazitom heterogenošću kliničke slike unutar populacije bolesnika oboljelih od TSC-a.(24) Korelacija između genotipa i fenotipa je, u principu niska, a uzrok

fenotipske varijabilnosti je nepoznat. Svaka lezija ili simptom pokazuje pojavnost u točno određenoj životnoj dobi, npr. srčani rabdomiom nastaje u fetalnom razdoblju, angiofibrom lica u djetinjstvu, dok se recimo plućna limfangioleiomiomatoza se pojavljuje u odrasloj dobi.(21)

Kožne promjene su najčešće pronađene kod bolesnika oboljelih od TSC-a, iako su zabilježeni slučajevi oboljelih bez kožnih promjena.(18) Neurološke manifestacije, epileptički napadaji te kognitivna oštećenja primarni su razlog morbiditeta i mortaliteta, zajedno s bubrežnim abnormalnostima.(24)

Kliničke manifestacije biti će prikazane po organskim sustavima.

2.2.1. KOŽA

Prisutnost karakterističnih kožnih promjena od velikog je kliničkog značaja s obzirom da se ubrajaju u glavne kliničke simptome TSC-a.

Hipomelanotične makule pojavljuju se u 90% slučajeva te su najčešće prisutne po samom rođenju. Angiofibromi se pojavljuju najčešće na licu (83-90% slučajeva) te se obično pojavljuju u prvom desetljeću života. Broj lezija može rasti za vrijeme adolescencije dok se u odrasloj dobi stabilizira. Iako su uglavnom asimptomatski, angiofibromi mogu spontano krvariti te utjecati na kvalitetu života zbog estetskih razloga.(18) Karakteristični su multipli fibroadenomi tipičnog oblika leptira smještenog u srednjem dijelu lica (adenoma sebaceum, naevus Pringle), prirodene mrlje grube kože tzv. shagin(izdignute promjene koje izgledaju poput narančine kore i obično se pojavljuju na leđima), mrlje boje bijele kave, fibromima desni, usjeka i ležišta nokta.(2)

2.2.2. MOZAK

Kliničke manifestacije vezane uz mozak uzrokovane su strukturalnim promjenama mozga, kortikalnim tuberima i ventrikularnim subependimalnim čvorićima, koji mogu progredirati u subependimalne tumore velikih stanica ili astrocita (tzv. SEGA tumorima). Klinički simptomi uključuju epilepsiju, neurorazvojne poremećaje te s TSC-om povezane neuropsihijatrijske poremećaje - TAND, kao što su intelektualni invaliditet te poremećaje iz spektra autizma ASD (prema eng. autism spectrum disorder).

Bolesnici mogu imati normalnu inteligenciju, međutim intelektualni invaliditet ima više od polovice bolesnika, dok su poremećaji iz spektra autizma prisutni u 40% oboljelih.(21) Pojam TAND je uveden kako bi ilustrirao sve biopsihosocijalne poteškoće uočene kod bolesnika s TSC. Poteškoće uključuju promjene ponašanja, agresivnost, anksioznost, depresivno raspoloženje, poremećaje spavanja i poteškoće u učenju. Neurorazvojne promjene kao što su deficit pažnje i hiperaktivnost uočene su u 30 – 40% bolesnika s TSC-om.(18)

Kortikalni tuberi pojavljuju se u 90% oboljelih, predstavljaju patološki nalaz po kojem je bolest dobila ime, a pripadaju fokalnim kortikalnim displazijama. Kortikalne displazije su skupina kongenitalnih abnormalnosti uzrokovane poremećenom migracijom neurona za vrijeme razvoja mozga. Kortikalni tuberi sadrže divovske displastične neurone i astrocite, ne progrediraju u rastu.(24) Subependimalni čvorići su benigne izrasline koje se razvijaju duž stijenke lateralnih i treće moždane komore. Pojavljuju se u 80% oboljelih i često se otkriju prenatalno. Subependimalni čvorići mogu progredirati u subependimalni tumore velikih stanica – SEGA u 5-15% slučajeva. SEN/SEGA mogu biti asimptomatski, međutim ako su locirani na foramenu Monro

mogu uzrokovati opstruktivni hidrocefalus i povećani intrakranijalni tlak . Subependimalni čvorići i tumori velikih stanica mogu kalcificirati tijekom vremena.(19)

Glavni neurološki simptom TSC-a očituje se epilepsijom, koja se javlja u 70-90% oboljelih, te najčešće dovodi do postavljanja dijagnoze.(18) TSC je najčešći genetski uzrok epilepsije u pedijatrijskoj populaciji.(22) Epilepsija se razvija u prvoj godini života u 62,5-73% slučajeva, te u 80% slučajeva u prve tri godine života, iako se epileptički napadaji mogu pojaviti u bilo kojoj dobi. Početak epilepsije u ranoj dobi se javlja u obliku epilepsije sa žarišnim napadajima (67,5%) i/ili infantilnim spazmima (38,9%). Žarišni napadaji mogu prethoditi i progredirati u infantilne spazme ili koegzistirati s njima. Infantilni spazmi vrsta su dobno ovisnih epileptičkih napadaja karakterizirani fleksornim,ekstenzornim ili mješovitim grčevima fleksora i ekstenzora. Tipično, grčevi uključuju kratke simetrične kontrakcije muskulature vrata, trupa i ekstremiteta, traju do 5 sekundi, a često se pojavljuju u klasterima. Trijas karakterističnih promjena na EEG-u u vidu hipsaritmija, psihomotornog zaostajanja djeteta te pojave infantilnih spazama naziva se Westovim sindromom.(25) Iako je TSC čest uzrok Westova sindroma, oboljela djeca mogu se neovisno o sindromu prezentirati slikom infantilnih spazama. Drugi epileptički sindrom vezan uz TSC je Lennox-Gastautov sindrom. Karakteristike sindroma su pojava u djece od 3-5 godina(26), raznoliki farmakorezistenti napadaji (tonički,atonički, atipični apsans) te kognitivni i bihevioralni poremećaji. Može se pojaviti u prethodno zdravog djeteta ili pak u djeteta sa poznatim strukturnim oštećenjem mozga (većina).(2) Epilepsija kod djece s TSC-om progredira kroz vrijeme, povećava se učestalost napadaja te se kod trećine razvija farmakorezistentnost.(27) Oboljeli od TSC-a mogu se prezentirati i svim drugim vrstama epileptičkih napadaja, kao što su generalizirani napadaji, tonički, mioklonički ili toničko-klonički napadaji.(28) Oboljeli kod kojih se

epileptički napadaji pojavljuju ranije u životu imaju veći rizik za neurokognitivne deficite kao što su poremećaji iz spektra autizma, intelektualni invaliditet te poremećaji raspoloženja.(18) Rana pojava prvog napadaja, postojanje infantilnih spazama te sama vrsta epilepsije uvelike su povezana s farmakorezistentnošću kod djece, ali i kod odraslih pacijenata.(29) Iako epilepsija kod oboljelih od TSC-a može biti doživotna bolest, trećina oboljelih zahvaljujući napretku dijagnostike i liječenja može biti bez napadaja već od rane odrasle dobi. Odrasli pacijenti s farmakorezistentnom epilepsijom pokazuju veću tendenciju razvoja psihijatrijskih bolesti.(28)

2.2.3. BUBREZI

Bubrežne manifestacije bolesti uključuju angiomiolipome, ciste bubrega, autosomno dominantnu policističnu bolest bubrega te bubrežni karcinom. Abnormalnosti bubrega mogu dovesti do značajnog morbiditeta i smrtnosti ukoliko se ne prepoznaju na vrijeme i ne liječe.(24) Genotip TSC je jedan od najvažnijih prediktora razvoja bubrežnih manifestacija bolesti. Oboljeli s mutacijom TSC2 gena tipično pokazuju povećanu incidenciju angiomiolipoma i cisti u usporedbi s mutacijom TSC1 gena.(30)

Angiomiolipom je najčešći benigni tumor kod oboljelih s incidencijom od 75-85% kod pacijenata s renalnom lezijom, odnosno s incidencijom od 49-60% u populaciji oboljelih.(30) Tipično su multipli i smješteni bilateralno. Iako su benigni, mogu uzrokovati krvarenja, a uslijed rasta mogu uzrokovati bubrežno zatajenje.(24)

Bubrežne ciste se pojavljuju kod 14-32% oboljelih. Razlikuju se solitarne ili multiple ciste slične histološke slike koje se rijetko očituju kliničkim simptomima te TSC udružena s policističnom

bubrežnom bolesti koja se pojavljuje kod manje od 2% slučajeva. Policistična bolest bubrega udružena s TSC karakterizirana je niskom stopom preživljenja.

Bubrežni karcinom je rijedak, uočava se kod 3% pacijenata. Kod oboljelih se dijagnosticira u prosjeku u dobi od 36 godina, što je 20 godina ranije nego što se dijagnosticira u općoj populaciji.
(30)

2.2.4. SRCE

Srčani rabdomiom se pojavljuje kod 50% oboljelih te je lezija koja se najranije pojavljuje s obzirom da se može otkriti prenatalnim ultrazvukom već u 22. tjednu trudnoće, a upravo ta karakteristika daje mogućnost prenatalnog postavljanja dijagnoze TSC-a. Tipično se lezije grupiraju, narastu do veličine od 3-25 mm, a lokalizirane su u srčanim ventrikulima duž septuma. Srčani rabdomiomi imaju tendenciju regresije unutar prve 3 godine života, međutim rijetko mogu dovesti do nastanka aritmija, valvularnih defekata i zatajenja srca. Upravo zbog toga važno je prenatalno i postnatalno praćenje rabdomioma do regresije.(24)

2.2.5. PLUĆA

TSC se na plućima prezentira dobroćudnim rastom glatkih mišićnih stanica u plućima, krvnim i limfnim žilama pluća te cistama, odnosno limfangioleiomiomatozom. Limfangioleiomiomatoza progresivno utječe na plućnu funkciju kod 40% pacijenata. Pojavljuje se uglavnom kod žena, a očituje se kašljem, dispnejom, hemoptizom te pneumotoraksom.(18)

2.2.6. OKO

Retinalni hamartomi su multipli i bilateralni te se pojavljuju u 30-50% pacijenata. Pojavljuju se u djetinjstvu te u većine bolesnika ne uzrokuju oštećenje vida. Oboljeli mogu imati hipopigmentirane makule na retini, što odgovara hipopigmentiranim makulama na koži.(18)

TSC se izrazito rijetko prezentira lezijama na gastrointestinalnom sustavu, međutim opisano je nekoliko slučajeva jetrenih angiomiolipoma. Pojavnost jetrenih angiomiolipoma u TSC je vezana uz ženski spol.(18)

2.3. DIJAGNOZA

Međunarodna grupa stručnjaka koji se bave TSC-om 2021. godine donijela je konsenzus na temelju pregledavanja prevalencija i specifičnosti kliničkih manifestacija povezanih s TSC-om te je ažurirala kriterije za dijagnozu, nadzor i liječenje TSC iz 2013. Na temelju donesenog konsenzusa kliničke manifestacije TSC-a i genetsko testiranje dva su načina za postavljanje dijagnoze, međusobno neovisna, što je omogućilo osobito u mlađih bolesnika, olakšano i ubrzano postavljanje dijagnoze te pravovremen početak nadzora i liječenja bolesnika.(31)

Kliničke manifestacije dijele se u dvije skupine; glavni klinički simptomi te sporedni klinički simptomi (Tablica 2).

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji

DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI	
GLAVNI SIMPTOMI	SPOREDNI SIMPTOMI
hipomelanotične makule (tri i više, minimalno 5 mm promjera)	"confetti" kožne lezije
angiofibromi (tri i više)	promjene na caklini
ungvalni fibromi (više od 2)	gingivalni fibromi
prirodene mrlje grube kože, tzv. shagin	multiple bubrežne ciste
multipli retinalni hamartomi	sklerozne koštane ciste
kortikalni tuberi i/ili radijalne migracijske linije	
subependimalni čvorići (više od 2)	
subependimalni tumori velikih stanica	
srčani rabdomiom	
limfangioleiomiomatoza	
angiomiolipom (više od 2)	

Izvor: Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49:243–254

Definitivna dijagnoza na temelju kliničkih manifestacija postavlja se na temelju prisutnosti dva glavna simptoma ili jednog glavnog i dva sporedna. Bitno je naglasiti da izuzetak od postavljanja dijagnoze na temelju dva glavna simptoma postoji kod limfangioleiomiomatoze i angiomiolipoma zajedno, ukoliko im nije pridružen još neki klinički simptom. Sumnja na TSC postavlja se ukoliko je prisutan jedan od glavnih simptoma ili više od dva sporedna simptoma.(31)

Kliničke manifestacije TSC uočavaju se dermatološkim pregledom, oftalmološkim pregledom, ultrazvukom srca, ultrazvukom abdomena, EEG-om te CT/MR mozga.(2) Većina oboljelih dijagnosticira se u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi, međutim postoje slučajevi kad se dijagnoza postavi u odrasloj dobi zbog suptilne kliničke slike. Međutim, dijagnozu je moguće postaviti i prenatalno s obzirom da se srčani rabdomiom i kortikalni tuberi, izrazito karakteristični

za TSC, pojavljuju za vrijeme embriogeneze. Srčani rabdomiom se može detektirati prenatalnim ultrazvukom najranije oko 20-og tjedna gestacije(32). Fetalni kranijalni MR je preporučen uslijed sumnje na TSC zbog pozitivne obiteljske anamneze ili prethodno dijagnosticiranog srčanog rabdomioma nakon 26-og tjedna gestacije kad se mogu uočiti tipične moždane lezije.(33)

Konsenzusom iz 2021. godine ponovno je potvrđena važnost neovisnosti između genetskih dijagnostičkih kriterija te kliničkih dijagnostičkih kriterija. Identifikacija patološke varijante TSC1/TSC2 gena dovoljan je nalaz za dijagnozu ili predviđanje pojave TSC-a bez obzira na kliničke simptome, upravo zato što je poznato da se TSC ima izrazito fenotipski varijabilnu kliničku sliku i različito se prezentira ovisno o životnoj dobi. Patološkom varijantom se smatra ona forma koja uslijed mutacije onemogućava sintezu proteina i/ili inaktivira funkciju proteina TSC1 ili TSC2 (34). Genetskim testiranjem pronalazi se patološka varijanta kod 85% oboljelih, međutim kod 15% slučajeva patološka varijanta ne može se utvrditi genetskim testiranjem iako im je prema ostalim kriterijima postavljena dijagnoza. Postoji nekoliko objašnjenja, jedno od njih odnosi se na pojavu mozaicizma, odnosno patološka varijanta prisutna je u stanicama oboljelog, ali ne u svima. Također, moguće je da se mutacija dogodila u onom dijelu gena koji se rutinski ne testira zato što nije jasno kako bi promjene u tim dijelovima gena rezultirale bolešću. (31) Važnost postavljanja pravovremene dijagnoze na temelju genetičkog testiranja je u tome što se oboljeli prije pojave simptoma bolesti mogu staviti pod liječnički nadzor kako bi se postigao optimalni klinički ishod bolesti.(34)

2.4. PRAĆENJE BOLESTI

TSC je multisistemska bolest koja se manifestira izrazito varijabilnom kliničkom slikom ovisno o dobi te je stoga vrlo važno praćenje oboljelih u svrhu poboljšanja kliničkog ishoda. Posebni naglasak se stavlja na različit klinički pristup (dijagnozu, praćenje i liječenje) oboljelima u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji.(35)

Dermatološki pregled indiciran je odmah po postavljanju dijagnoze, a ponavlja se svake godine kod pedijatrijske populacije, dok kod odraslih učestalost dermatoloških pregleda ovisi o ozbiljnosti dermatoloških simptoma. Pažljiv nadzor indiciran je kod kožnih lezija koje karakterizira brza promjena u broju i veličini lezija, bol i krvarenje.

Srčani rabdomiom se prati ehokardiogramom do regresije, a pretraga se ponavlja svake godine.(34)

Početna evaluacija EEG-om kod oboljelih od TSC-a ima važnu ulogu u ranom prepoznavanju i liječenju epileptičkih napadaja, a u slučaju abnormalnog nalaza ili oboljelih koji se prezentiraju slikom neuropsihijatrijskih poremećaja povezanih s TSC-om, treba razmotriti 24-satni video EEG koji detektira dotad neprepoznate ili subkliničke napadaje. Nadalje, kod svih sa sumnjom na TSC, bez obzira na dob, preporuka je uraditi MR prilikom postavljanja dijagnoze te potom svakih 1-3 godine ponavljati pretragu do 25-e godine života kako bi se pratio razvoj benignih tumora u mozgu (kortikalnih tubera, SEN-a, SEGA-a).(36) S obzirom da su oboljeli skloni razvoju neuropsihijatrijskih bolesti, jednom godišnje ili po potrebi, preporučeno je provesti evaluaciju pomoću TAND upitnika.(34)

Nakon postavljanja dijagnoze preporuča se MR abdomena zbog detekcije i evaluacije bubrežnog angiolioma koji se u 25-30% slučajeva ne prepoznaje na UZV abdomena, neovisno o dobi. Prilikom praćenja oboljelih s bubrežnim angiomiolipomom nužna je evaluacija bubrežne funkcije, a parametri koji se koriste za praćenje su razina kreatinina te procjena glomerularne filtracije-GRF.(34) Preporučuje se jednom godišnje kontrola oftalmologa kod oboljelih s kliničkim manifestacijama na oku.(35)

CT toraksa preporuča se kod odraslih žena oboljelih od TSC-a, a korištenjem parametara za evaluaciju plućne funkcije te kontrolnim CT-ovima toraksa dijagnosticira se postojanje LAM-a te se prati progresija bolesti na plućima..(34)

2.5. LIJEČENJE

TSC je multisistemska bolest što podrazumijeva da je za praćenje i liječenje bolesti nadležan multidisciplinarni tim kojeg čine stručnjaci iz područja genetike, neurologije, oftalmologije, pulmologije, nefrologije te odontologije.(18) U nastavku će biti opisano liječenje najčešćih simptoma bolesti, s naglaskom na epilepsiju, ali i terapija mTOR inhibitorima koji za razliku od ostalih modaliteta liječenja, djeluju direktno na etiopatogenetski uzrok bolesti.

2.5.1. EPILEPSIJA

Pravovremeno liječenje epileptičkih napadaja je ključno kako bi se smanjila vjerojatnost kognitivnih i neuropsihijatrijskih posljedica. Lijekovi koji se koriste u liječenju epilepsije kod oboljelih od TSC-a su vigabatrin (VGB) i adrenokortikotropni hormon (ACTH).

VGB je prva linija za liječenje infantilnih spazama kod djece oboljele od TSC-a, a učinkovit je i kod odraslih s refraktornom žarišnom epilepsijom kao dodatni AEL u politerapiji.(36) Vigabatrin se primjenjuje i profilaktički kod novorođenčadi s postavljenom dijagnozom TSC na temelju EEG-a i genetskog testiranja prije pojave samih epileptičkih napadaja te je u kliničkim studijama uočeno kako ima povoljni učinak na epilepsiju ali i neurorazvojne poremećaje u smislu smanjenja težine kliničke slike.(21) Ukoliko se primjenom VGB ne postigne zadovoljavajuća kontrola napadaja u periodu od 2 tjedna, u terapiju se dodaje adrenokortikotropni hormon – ACTH, sintetski ACTH ili prednizolon.(34)

Farmakorezistentna epilepsija razvija se kod 75% oboljelih koji se manifestiraju infantilnim spazmima, ali se također razvija i kod pacijenata bez infantilnih spazama u anamnezi i to u 40% slučajeva.(37) Iako se epilepsija povezana s TSC-om smatra izazovnom za liječenje, otprilike kod trećine oboljelih se epilepsija uspije „riješiti“ odnosno nemaju napadaja.(32)

Prema konsenzusu iz 2018. godine preporučeno je provesti preoperativnu obradu i evaluaciju za neurokirurško liječenje epilepsije nakon što je utvrđena farmakorezistentnost, međutim jasnog konsenzusa o tome koji kandidati su idealni za kirurško liječenje još nema. U preoperativnoj obradi vrlo je važna pažljiva selekcija oboljelih i preoperativna evaluacija, koja uključuje određivanje semiologije epileptičkih napadaja, detekciju epileptogene lezije, epileptogene zone,

simptomatogene zone, iritativne zone, zone početka napadaja i zone funkcionalnog deficita. Preoperativne dijagnostičke metode mogu se podijeliti u dvije faze: faza I – neinvazivne metode i faza II – invazivne metode. Neinvazivne metode uključuju video-EEG poligrafsko monitoriranje, preoperativno neuropsihološko testiranje, ciljanu neuroradiološku obradu – MR mozga na uređaju visoke rezolucije (3T), SPECT i PET mozga te magnetoencefalografiju. Nakon pažljive selekcije se provode i invazivna monitoriranja koja uključuju Wada-test, semi – invazivno video EEG monitoriranje, uz uporabu sfenoidalnih i foramen ovale elektroda i invazivno video – EEG monitoriranje uz uporabu subduralnih strip i grid te dubokih elektroda, s obzirom da je prema zadnjim preporukama ključno identificirati izvor epileptogenih izbijanja te na osnovu lokalizacije odlučiti o opravdanosti kirurškog liječenja.(38) Preporuke sugeriraju izbjegavanje multifokalnih te bilateralnih resekcija. Kirurško liječenje se prema podacima iz TOSCA (prema *eng. TuberoSclerosis registry to increase disease Awareness*) registra provelo u 10,7% oboljelih s žarišnim napadajima te kod 6,4% oboljelih sa slikom infantilnih spazama i to u vidu resekcijskih ili funkcionalnih neurokirurških zahvata. Radi usporedbe, mTOR inhibitori propisivani su kod 7,7% pacijenata. Resekcijski zahvati koji se provode uključuju tuberektomiju, lobektomiju, multilobarnu resekciju te hemisferektomiju, a na temelju rezultata kliničkih studija zaključeno je da se klinički ishodi u vidu „riješavanja“ epilepsije razlikuju. Kirurško liječenje uspješno je kod 59% pacijenata nakon jednogodišnjeg praćenja, te kod 56% nakon dvogodišnjeg praćenja. Funkcionalni neurokirurški zahvati koji se primjenjuju ukoliko resekcijsko liječenje nije moguće ili je rizik prevelik, su resekcija corpora callosa te ugradnja vagusnog stimulatora, a cilj im je bolja kontrola epileptičnih napada.(37)

2.5.2. SEGA TUMORI

SEGA tumore karakterizira benignost i spori rast, međutim zbog specifične lokalizacije nužno je praćenje rasta te liječenje. mTOR inhibitori indicirani su kod pojedinaca s asimptomatskim rastućim ili velikim SEGA tumorima, zatim kod onih s blažom kliničkom slikom (asimptomatska ventrikulomegalija) te kod onih oboljelih koji nisu kandidati za kirurško liječenje ili preferiraju farmakološku terapiju. mTOR inhibitori uzrokuju smanjenje tumora te reduciraju vaskularizaciju tumora te se stoga koriste i kao adjuvantna terapija kod izrazito velikih tumora u oboljelih kako bi postali kandidati za neurokirurško liječenje. Oboljeli kod kojih SEGA tumori krvare ili uzrokuju opstruktivni hidrocefalus podvrgavaju se hitnom neurokirurškom liječenju.(34)

2.5.3. BUBREŽNI ANGIOMIOLIPOM

Bubrežne komplikacije uzrokovane rastom angiomiolipoma i njegovim krvarenjem su se u prošlosti kirurški rješavale nefrektomijom, što je u principu bio pogrešan pristup s obzirom da su lezije uglavnom bilateralne te je danas nefrektomija zadnja linija liječenja. Embolizacija te minimalno invazivne kirurške tehnike kao što su parcijalna nefrektomija te ablativna terapija metode su izbora prilikom liječenja bubrežnog angiomiolipoma povezanog s TSC-om. Everolimus je također indiciran u liječenju angiomiolipoma.(35)

2.5.4. ANGIOFIBROMI

Brojne dermatološke metode se primjenjuju kako bi se adekvatno uklonili angiofibromi, posebice oni na licu koji su i najčešći. Dermoabrazija, kirurške ekscizije, elektrokauterizacija i laser koriste se kod smanjivanja veličine i potpunog odstranjenja angiofibroma lica ali i drugih dermatoloških lezija prisutnih kod TSC, međutim mogu biti neugodne za oboljelog te se trebaju ponavljati kako bi se izbjegao ponovni nastanak lezija. Tretmani IPL (prema eng. *intense pulsed light*) pokazali su

se izrazito učinkovitim za liječenje angiofibroma lica s dominantnom vaskularnom komponentom.(18) Indicirana je također i topikalna primjena mTOR inhibitora.(34)

2.5.5. mTOR INHIBITORI

Napretkom u razumijevanju etiopatogeneze bolesti, odnosno otkrićem mehanizma u kojem prekomjerna aktivacija mTOR signalnog puta dovodi do kliničke slike postavljeni su temelji za razvoj lijekova koji ciljano djeluju na uzrok same bolesti, odnosno mTOR inhibitora.(35) Rapamicin je prirodni makrolid izoliran iz *Streptomyces hygroscopicus* 1965. godine, specifično se veže za mTOR te inhibira stanični rast. Rapamicin mTOR inhibitori i njegov derivat everolimus proučavaju se kod oboljelih od TSC-a od 2006. godine.(18) Kliničke studije EXIST-1(*prema eng. Efficacy and safety of everolimus for SEGAs associated with TSC*) i EXIST-2 (*prema eng. Everolimus for Angiomyolipoma associated with TSC*) dokazale su povoljan učinak everolimusa na SEGA tumore i bubrežne angiomiolipome te je sukladno tome Američka udruga za hranu i lijekove (*prema eng. US Food and Drug Administration – FDA*) 2010. godine odobrila korištenje everolimusa kod oboljelih za liječenje SEGA-a, a danas se koristi u mnogim zemljama za liječenje epilepsije te bubrežnog angiomiolipoma.

Everolimus je indiciran za liječenje simptomatskih SEGA tumora koje nije moguće kirurški ukloniti te kod asimptomatskih angiomiolipoma promjera većeg od 3cm.(39,40) Primjenom everolimusa postiže se zaustavljanje progresije i smanjenje veličine SEGA tumora i angiomiolipoma te ima povoljan utjecaj i na kožne manifestacije bolesti. EXIST-3 (*prema eng. Everolimus as Adjunctive Therapy for patients with TSC and Refractory Partial-onset Seizures*) studija dokazala je da dodatno liječenje everolimusom dovodi i do trajnog smanjenja učestalosti epileptičkih napadaja u djece i adolescenata, s većim smanjenjem učestalosti kod djece mlađe od 6 godina. Studije su

također dokazale da je primjena everolimusa sigurna, međutim može dovesti do pojave sistemskih nuspojava kao što su stomatitis te povećan rizik od infekcija.(32) Iako se očekivalo da će everolimus zbog specifičnog načina djelovanja pokazati rezultate u modificiranju tijeka bolesti, to se nije dogodilo, a brojne studije istražuju vremenski prozor u kojem lijek najbolje djeluje, zatim raspored doziranja te moguće kombinacije s drugim lijekovima kako bi se postigao optimalni učinak lijeka za oboljele.(40)

3. ZAKLJUČAK

Epilepsija je jedna od najučestalijih neuroloških bolesti, od koje prema procjenama boluje 1% svjetske populacije te se upravo zbog toga smatra ozbiljnim medicinskim i socijalnim problemom. Konceptualna definicija epilepsije gdje je definirana kao moždani poremećaj karakteriziran trajnom predispozicijom za nastanak epileptičkih napadaja zajedno s neurobiološkim, kognitivnim, psihološkim i socijalnim posljedicama toga stanja naglašava koliko epilepsija utječe na život oboljelih. Prema podacima iz literature osobe koje boluju od epilepsije, osim medicinskih problema, izložene su stigmatizaciji, predrasudama, a epilepsija kao bolest predstavlja veliko opterećenje kako zdravstvenom, tako i socijalnom sustavu. Svijest o važnosti epilepsije na svjetskoj razini promiče ILAE s ciljem edukacije prvenstveno zdravstvenih djelatnika, potom pacijenata ali i opće populacije. Primarni je cilj djelovanja ILAE na temelju znanstvenih istraživanja i kliničkih studija poboljšati kvalitetu života oboljelih. Sukladno s tim, na europskoj razini je 2011. godine Europski parlament donio pisanu „Deklaraciju o epilepsiji“ kako bi se potakla daljnja

istraživanja i inovacije u prevenciji, ranoj dijagnostici i liječenju epilepsije. Zahvaljujući znanstvenim dostignućima te promicanju važnosti epilepsije, postignut je značajni napredak u vidu poboljšanja kvalitete života te liječenja oboljelih. Međutim, farmakorezistentne epilepsije kod kojih se ne može postići adekvatna kontrola simptoma i dalje predstavljaju značajan medicinski problem te su predmet brojnih kliničkih istraživanja. Tuberozna skleroza je multisistemska bolest kod koje se epilepsija pojavljuje u 70-90% slučajeva, a kod trećine oboljelih se razvija farmakorezistentnost. Iako je bolest rijetka, jedna je od najčešćih uzroka genetske epilepsije u pedijatrijskoj populaciji, a važnost pravovremene dijagnoze i liječenja na temelju genetskog testiranja značajno je poboljšao kliničke ishode bolesti. Brojne kliničke studije su potvrdile kako adekvatna farmakološka terapija i praćenje oboljelih odmah po postavljanju dijagnoze značajno smanjuje rizik pojave epileptičkih napadaja i razvoja intelektualnog invaliditeta. Posebni naglasak stavljen je upravo na istraživanje neuroloških manifestacija TSC s obzirom da su one, zajedno s bubrežnim manifestacijama bolesti, bile vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod oboljelih. TSC je multisistemska bolest poznatog uzroka, te su shodno s tim prednost naspram konvencionalnog simptomatskog liječenja simptoma, dobili mTOR inhibitori koji djeluju na uzrok bolesti na molekularnoj razini. Suvremenim dijagnostičkim metodama, adekvatnim praćenjem oboljelih te razvojem i primjenom mTOR inhibitora značajno se poboljšala kvaliteta života oboljelih, ali i shvaćanje uloge mTOR signalnog puta u epileptogenezi, iako je TSC i dalje predmet interesa mnogih znanstvenih istraživanja i kliničkih studija koje su u tijeku.

4. POPIS LITERATURE

1. Petelin Gadže, Ž., Poljaković, Z., Nanković, S., Šulentić, V. Epilepsija : dijagnostički i terapijski pristup. Medicinska naklada; Zagreb (2019)
2. Vesna Brinar i suradnici. Neurologija za medicinare. Medicinska naklada; Zagreb (2019)
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
4. Singh G, Sander JW. The global burden of epilepsy report: Implications for low- and middle-income countries. *Epilepsy Behav*. 2020 Apr 1;105. Available from: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(19\)31415-5/fulltext](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(19)31415-5/fulltext)
5. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):296–303.
6. Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Oct;5(10):a022822.
7. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(6):1052–7.
8. Petelin Gadže, Ž., Klasifikacija epilepsija, *Neurologija danas - odabrane teme*, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsiju, *Medicus* 2019;28(1):7-12
9. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512–21.
10. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–30.
11. Bujan Kovač A. Značaj postprocesiranja slike magnetske rezonancije mozga u prijeoperacijskoj dijagnostici bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom, University of Zagreb. School of Medicine; 2021.
Available from: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:574314>
12. Benbadis SR, Beniczky S, Bertram E, MacIver S, Moshé SL. The role of EEG in patients with suspected epilepsy. *Epileptic Disord*. 2020 Apr;22(2):143–55.
13. Striano P, Minassian BA. From Genetic Testing to Precision Medicine in Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2020 Apr;17(2):609–15.

14. Hajnšek S., Kovačević I., Petelin Gadže Ž. Epilepsija – terapijske smjernice. *Neurologia Croatica*. 2010;59(1-2),35-62.
15. Bašić S, Petelin Gadže Ž, Prpić I, Poljaković Z, Malenica M, Gjergja Jureški R, i sur.. Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije. *Liječnički vijesnik*. 2021 ;143(11-12):429-450.
16. Liu G, Associates HVM. *Epilepsy: Treatment Options*. 2017;96(2):10.
17. Duncan JS. *Epilepsy surgery*. *Clin Med*. 2007 Apr 1;7(2):137–42.
18. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, de Oliveira ZNP, Rivitti-Machado MC da M. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An Bras Dermatol*. 2018;93(3):323–31.
19. Northrup H, Krueger DA. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013 Oct;49(4):243–54.
20. Tee AR, Fingar DC, Manning BD, Kwiatkowski DJ, Cantley LC, Blenis J. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Oct 15;99(21):13571–6.
21. Mizuguchi M, Ohsawa M, Kashii H, Sato A. Brain Symptoms of Tuberous Sclerosis Complex: Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 22;22(13):6677.
22. Zimmer TS, Broekaart DWM, Gruber VE, van Vliet EA, Mühlebner A, Aronica E. Tuberous Sclerosis Complex as Disease Model for Investigating mTOR-Related Gliopathy During Epileptogenesis. *Front Neurol*. 2020 Sep 17;11:1028.
23. Cascarino M, Leclerc-Mercier S. Histological Patterns of Skin Lesions in Tuberous Sclerosis Complex: A Panorama. *Dermatopathology*. 2021 Jul 4;8(3):236–52.
24. UYSAL SP, ŞAHİN M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future. *Turk J Med Sci*. 2020 Nov 3;50(7):1665–76.
25. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms: A U.S. consensus report. *Epilepsia*. 2010;51(10):2175–89.
26. Schubert-Bast S, Strzelczyk A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Jul 17;14
27. Holmes GL, Stafstrom CE, Group TTSS. Tuberous Sclerosis Complex and Epilepsy: Recent Developments and Future Challenges. *Epilepsia*. 2007;48(4):617–30.
28. Vignoli A, La Briola F, Turner K, Peron A, Vannicola C, Chiesa V, et al. Epilepsy in adult patients with tuberous sclerosis complex. *Acta Neurol Scand*. 2021 Jul;144(1):29–40.

29. Yum MS, Lee EH, Ko TS. Vigabatrin and mental retardation in tuberous sclerosis: infantile spasms vs focal seizures. *J Child Neurol*. 2013 Mar;28(3):308–13.
30. Nair N, Chakraborty R, Mahajan Z, Sharma A, Sethi SK, Raina R. Renal Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex. *J Kidney Cancer VHL*. 2020 Aug 27;7(3):5–19.
31. Diagnosis, Surveillance, and Management [Internet]. TSC Alliance. Available from: <https://www.tscalliance.org/healthcare-professionals/diagnosis/>
32. Salussolia CL, Klonowska K, Kwiatkowski DJ, Sahin M. Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2019;20(1):217–40.
33. Petrovi O, Prpi I, Ahel V, Zaputovi S, Mileti D, Prodan M, et al. MAGNETIC RESONANCE IMAGING IMPROVES PRENATAL DIAGNOSIS OF TUBEROUS SCLEROSIS. :4.
34. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021 Oct;123:50–66.
35. Frost M, Hulbert J. Clinical management of tuberous sclerosis complex over the lifetime of a patient. *Pediatr Health Med Ther*. 2015 Aug 26;6:139–46.
36. Wang S, Fallah A. Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis complex: current and emerging options. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Oct 23;10:2021–30.
37. Specchio N, Pepi C, de Palma L, Moavero R, De Benedictis A, Marras CE, et al. Surgery for drug-resistant tuberous sclerosis complex-associated epilepsy: who, when, and what. *Epileptic Disord*. 2021 Feb;23(1):53–73.
38. Petelin Ž, Hajnšek S, Wellmer J, Mrak G, Radoš M, Paladino J. Smjernice u preoperativnoj dijagnostičkoj obradi bolesnika s farmakorezistentnom epilepsijom. *Neurologia Croatica*, 2010.,59;1-2;23-34
39. Samuels JA. Treatment of Renal Angiomyolipoma and Other Hamartomas in Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2017 Jul 7;12(7):1196–202.
40. Overwater IE, Rietman AB, van Eeghen AM, de Wit MCY. Everolimus for the treatment of refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC): current perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019 Jul 26;15:951–5.

5. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr.sc. Željki Petelin Gadže na strpljenju, pomoći i savjetima tijekom pisanja diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem mojoj majci bez čije bezuvjetne potpore i ljubavi ništa od ovog ne bi bilo moguće.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, posebno Antoniu, Ivanu, Gordani i Josipi te mojim prijateljima koji su uvijek bili uz mene i pružali mi „vjetar u leđa“.

6. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 10.08.1995. godine u Splitu. Osnovnu školu završila sam u OŠ Vrpolje, te sam potom završila opći smjer Gimnazije Antuna Vrančića u Šibeniku. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2015. godine.

Za vrijeme fakulteta, radila sam kao administrator u Domu zdravlja Zagreb Istok na cijepljivim punktovima te u privatnom laboratoriju „Svilalife“ na COVID-testiranju.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.