

Българска Неврология Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО
ПО НЕВРОЛОГИЯ

ТОМ 20
ДОПЪЛНЕНИЕ 6
МАРТ, 2019

VOLUME 20
SUPPLEMENT 6
MARCH, 2019

КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ТУБЕРОЗНА СКЛЕРОЗА – КОМПЛЕКС В БЪЛГАРИЯ

2019 година

Под редакцията на
акад. проф. д-р И. Миланов, д.м.н., проф. д-р В. Божинова, д.м.н.,
проф. д-р Емил Паскалев, д.м.н.

По инициатива на

Българско дружество по неврология,
Българско дружество по детска неврология, психиатрия и
психология на развитието

Българското дружество по нефрология

Българска Неврология Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

EDITORS

Фабио Антоначи	Павиа, Италия	Fabio Antonaci	Pavia, Italy
Атанасова П.	Пловдив	Atanasova P.	Plovdiv
Божинов П.	Плевен	Bozhinov P.	Pleven
Божинова В.	София	Bojinova V.	Sofia
Василева Е.	София	Vassileva E.	Sofia
Георгиев Д.	София	Georgiev D.	Sofia
Герасимов Б.	София	Gerassimov B.	Sofia
Даскалов М.	София	Daskalov M.	Sofia
Делева Н.	Варна	Deleva N.	Varna
Захариев З.	Пловдив	Zahariev Z.	Plovdiv
Капрелян А.	Варна	Kaprelian A.	Varna
Колев О.	София	Kolev O.	Sofia
Колев П.	София	Kolev P.	Sofia
Манчев И.	Ст. Загора	Manchev I.	St. Zagora
Масларов Д.	София	Maslarov D.	Sofia
Миланова М.	София	Milanova M.	Sofia
Петров И.	София	Petrov I.	Sofia
Петрова Ю.	София	Petrova U.	Sofia
Райчев И.	София	Raychev I.	Sofia
Стайков И.	София	Staikov I.	Sofia
Стаменов Б.	Плевен	Stamenov B.	Pleven
Стаменова П.	София	Stamenova P.	Sofia
Титянова Е.	София	Titianova E.	Sofia
Трайков Л.	София	Traykov L.	Sofia
Търнев И.	София	Tarnev I.	Sofia
Хараланов Л.	София	Haralanov L.	Sofia
Черникова С.	София	Cherninkova S.	Sofia

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:
И. Миланов

EDITOR-IN-CHIEF:
I. Milanov

СЕКРЕТАР:
Д. Богданова

SECRETARY:
D. Bogdanova

**КОНСЕНСУС
ЗА ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И
ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ С
ТУБЕРОЗНА СКЛЕРОЗА – КОМПЛЕКС
В БЪЛГАРИЯ**

2019 година

Под редакцията на
акад. проф. д-р И. Миланов, д.м.н., проф. д-р В. Божинова, д.м.,
проф. д-р Емил Паскалев, д.м.н.

По инициатива на
Българско дружество по неврология,
Българско дружество по детска неврология, психиатрия и
психология на развитието
Българското дружество по нефрология

Днес 07.03.2019 г., ние долуподписаните специалисти достигнахме до консенсус за диагностиката, лечението и проследяването на пациентите с Туберозна склероза – комплекс

Акад. проф. Ив. Миланов
Проф. В.Божинова
Проф.Е.Паскалев
Проф. П. Стаменова
Проф. З. Захариев
Проф. И. Търнев
Акад. проф. Л. Трайков
Проф.Ив.Литвиненко
Проф.Ив.Иванов
Проф. О.Георгиев
Проф. С. Черникова
Доц. П. Колев
Доц. Р.Кузманова
Доц. Н.Топалов
Доц. Д.Златарева
Проф. Н. Полнарева
Доц. А. Славчев

Списък на съкращенията

АМЛ	– Ангиомиолиноми
ИОП	– индивидуален образователен план
ЛАМ	– Белодробни лимфангиолейомиоми
МРТ	– магнитно-резонансна томография
ННСК	– невропсихични нарушения, свързани с TSC
СЕГА	– Субependимни гигантоклетъчни астроцитомы
СЕН	– Субependимни нодули
АСТН	– адренортикотропен хормон
АЕМ	– антиепилептични медикаменти
BRV	– brivaracetam
CBZ	– carbamazepine
CZP	– clonazepam
ESM	– ethosuximide
ESL	– eslicarbazepine
GBP	– gabapentin
LCM	– lacosamide
LEV	– levetiracetam
LTG	– lamotrigine
OxCBZ	– oxcarbazepine
PB	– phenobarbital
PGB	– pregabalin
PHT	– phenytoin
RTG	– retigabine
TGB	– tiagabine
TPM	– topiramate
TSC	– Tuberous Sclerosis Complex, комплекс туберозна склероза
VGB	– vigabatrin
VPA	– valproate

СЪДЪРЖАНИЕ

I.	Епидемиология на комплекса туберозна склероза TSC.....	1
II.	Клиника на TSC.....	1
	1. Кожни лезии	1
	2. Неврологичното засягане на главния мозък при TSC.....	1
	3. Бъбреци.....	2
	4. Сърце.....	2
	5. Бели гробове.....	2
III.	Диагностициране на Туберозната склероза. Актуални критерии за диагностициране на TSC	3
IV.	Лечение на TSC - медикаментозно и хирургично.....	3
V.	Алгоритъм за проследяване и лечение на пациенти с TSC	5
	1. Препоръки за наблюдение и лечение на лица с възможна или с новодиагностицирана TSC.....	5
	2. Препоръки за продължаващо наблюдение и лечение за лица с установена диагноза TSC.....	6
	3. Координация на грижите и други клинични съображения при пациенти с TSC.....	10

Туберозната склероза (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) се характеризира с мултиорганно засягане на мозъка, сърцето, кожата, бъбреците, белия и черния дроб и склонност към образуване на доброкачествени тумори. Клиничните изяви на заболяването са изключително разнообразни поради засягане на различни органи и системи с възможно начало от кърмаческата до зрялата възраст и с различна тежест. Много от проявите са животозастрашаващи и за ограничаване на болестността и смъртността е необходимо ранно диагностициране, комплексно проследяване от различни специалисти и адекватно лечение за постигане на оптимално качество на живот на засегнатите лица.

Изясняването на генетиката на заболяването (гените TSC1 и TSC2) и въздействието им върху вътреклетъчния регулатор на клетъчния растеж и метаболизъм (mTOR сигнален път) е основен фактор за съвременното патогенетично лечение. Прилагат се mTORC1 - инхибитори за лечение на няколко от животозастрашаващите клинични прояви на TSC, като мозъчните субependимни гигантоклетъчни астроцитомии, бъбречните ангиомиолиптоми и белодробната лимфангиолейомиоматоза.

Мултиорганното засягане изисква мултидисциплинарен подход с координиране на изследванията и грижите между медицинските специалности от детството до зрялата възраст.

I. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И ЕТИОЛОГИЯ

Туберозната склероза е рядко генетично заболяване с автосомно-доминантно предаване, с честота 1 на 6000 - 10000 раждания (1:5800). Болестността е 10 - 16: 100 000 или 1:12 500 - 1:20000.

Причинява се от мутации в туморсупресиращите гени TSC1 (9q34) и TSC2 (16 p13.3). TSC1 генът (9q34), кодира TSC1 протеина hamartin, а TSC2 (16 p13.3), кодира синтеза на TSC2 протеина tuberin. Hamartin и tuberin инхибират гатраусин комплекс 1 (mTORC1) - протеинкиназа, регулираща протеиновия синтез, клетъчния растеж и пролиферация. Дефицитът им обуславя дисрегулация в mTOR сигналния път, свръхактивност на mTORC1 и туморен растеж. Локализацията на hamartin и tuberin в много тъкани определя мултиорганното засягане при заболяването. Мутацията в TSC2 е по-честа при TSC (55% до 90% от случаите) и тя обуславя по-тежко протичане на заболяването. Съпътстващата автосомно-доминантна бъбречна поликистоза (PKD) при около 2% от TSC болните се дължи на делеции в 16 хромозома с едновременни мутации в PKD1 гена и гена TSC2 (16 p13.3).

II. КЛИНИКА

Няма патогномонични симптоми. TSC протича с комбинация от клинични синдроми с различна честота и възрастова зависимост на изявата при мултиорганно засягане на организма (Таблица 1).

Пренатално и през първата година се манифестират клинично сърдечните рабдомиоми, неврологичните и кожните синдроми - от раждането и през първата година, очните - между 1 и 5 г., бъбречните - между 5 и 10 г., белодробните - над 18 г.

Пренатално при ехографски изследвания могат да се визуализират сърдечните рабдомиоми и в някои случаи бъбречни ангиомиолиптоми. Ранни изяви в неонаталния период и кърмаческата възраст са ритъмните разстройства при сърдечни рабдомиоми, кожните хипопигментации

Таблица 1. Вуг, честота и начало на клиничните изяви при туберозната склероза

Клинични прояви, начало на изява	Честота %
Хипопигментни петна - от раждането	87 - 100
Ангиофиброми - ранна детска възраст	75 - 90
Дефекти в зъбния емайл - детска възраст	97 - 100
Корови дисплазии - от раждането	70 - 90
Епилепсия - в кърмаческа възраст и по-късно	60 - 90
Субependимни нодули (СЕН) - кърмаческа възраст, прогресивно с калциеви отлагания при КТ	70 - 90
Субependимни гигантоклетъчни астроцитомии (СЕГА) - детска възраст	5 - 20
Ретинални хамартоми - 1 - 5 г.	30 - 87
Бъбречни и по-рядко чернодробни ангиомиолиптоми - 5 - 18 г.	56 - 80
Унгвални фиброми - 2-ро десетилетие	20 - 88
Сърдечни рабдомиоми - от раждането	47 - 67
Кожни лезии тип „конфети“ - до 10 г. възраст	3 - 58
Шагреново петно - до 10 г. възраст	~50
Аутизъм	25 - 50
Интелектуален дефицит - от ранна детска възраст	~40
Белодробни лимфангиолейомиоми (ЛЯМ) - 2 - 3 десетилетие	30 - 40 от жените
Фиброзни плаки по скалпа и лицето - от ранна детска възраст	20 - 40
Ретинни пигментни петна	~40
Бъбречни кисти	~20
Интраорални фиброми - 2-ро десетилетие	20 - 69

и терапевтично - резистентната епилептична енцефалопатия синдром на West.

1. Кожните лезии насочват към диагностицирането на туберозната склероза поради ранната си изява и високата честота и служат за ранна диагноза на заболяването.

Хипопигментациите са налице от раждането при около 100% от децата. Между 1 и 5 г. се установяват лицеви ангиофиброми (при 75 - 90%), нарастващи във времето. Впоследствие се появяват и фиброми по лицето и скалпа (20 - 40%). От около 10 г. възраст се появяват и лезии в лумбалната област - т.нар. „Шагреново петно“ (~50%). Фибромите около ноктите се появяват около 2-ро десетилетие (20 - 89%), а фибромите в устната кухина и по гингивите - от детска възраст (20 - 69%). Дефектите в зъбния емайл също са налице от детската възраст.

Ретинните хипопигментации са еквивалентни на кожните, а *ретинните хамартоми* - на кожните. Диагностицират се при офталмологичен преглед.

2. Неврологично засягане на главния мозък

Основно е при заболяването поради наличие на корови дисплазии, вкл. корови тубери и субependимни гигантоклетъчни астроцитомии, които се визуализират добре чрез магнитно-резонансна томография (МРТ).

Клиничните изяви на коровите тубери са епилепсия с ранно начало и терапевтична-резистентност (60% - 90%), умствена изостаналост (40%), паретични прояви в

някои случаи и TSC свързани невропсихиатрични разстройства при около 90% от болните (разстройства от аутистичния спектър при 25 - 50%, хиперактивно поведение с дефицит на внимание, агресивно поведение и други поведенчески разстройства, обсесивно-компулсивно разстройство, психози). Субependимните гигантоклетъчни астроцитомы (СЕГА) при 5 - 20% причиняват обструктивна вътрешна хидроцефалия. За СЕГА се счита субependимен нодул (СЕН) в челните рога на страничните вентрикули до foramen Monro, който е увеличил размерите си над 10 mm.

Корови дисплазии, вкл. коровите тубери и радиалните миграционни линии в бялото мозъчно вещество възникващи поради невъзможност за миграция по време на ембрионалното развитие се визуализират с МРТ.

Наличието и вида на епилепсията, умствената изостаналост и невропсихиатричните разстройства са в зависимост от локализацията и разпространението на коровите тубери (малформации на коровото развитие с характер на доброкачествени тумори). Епилепсията е най-често медикаментозно-резистентна, с ранно начало, обикновено като синдром на West, впоследствие - синдром на Lennox-Gastaut или фокална епилепсия. Ранната изява на синдрома на West (епилептична енцефалопатия) е свързана с проблеми на развитието и когницията и интелекта. В тези случаи лечението е с комбинация от антиепилептични медикаменти (Табл. 3).

Субependимните нодули (СЕН) са бавно растящи, бенигни хамартоми, развиващи се около стената на епендимните линии. Визуализират се при компютърна томография (КТ) като окръглени перивентрикулни калциеви отлагания, негативни при МРТ и са с важно значение за своевременното диагностициране на TSC.

Субependимните гигантоклетъчни астроцитомы (СЕГА) са доброкачествени тумори, които възникват от СЕН при 5 - 20% от случаите. Локализират се около предните рога на страничните вентрикули до foramen Monro. Могат да причинят обструктивна вътрешна хидроцефалия и повишено вътречерепно налягане. Проследяването им клинично и с МРТ в динамика определя терапевтичното поведение - оперативно при остро развиваща се хидроцефалия и поставяне на шънт или консервативно медикаментозно лечение с everolimus при СЕГА над 10 mm.

3. Бъбреци

Характерно за пациентите с TSC е наличието на множествени и двустранни бъбречни ангиомиолипому при 56 до 80% и бъбречни кисти при 20-30%, които се визуализират чрез бъбречна ехография, при КТ или МРТ на коремни органи.

Ангиомиолипомите (АМЛ) са доброкачествени тумори на бъбреците съставени от съдове (angio-), гладки мускулни клетки (-myo-) и мастна тъкан (-lip-) и се установяват при 56 до 80% от пациентите с TSC. АМЛ са множествени и двустранни, асимптомни в началото. При нарастване причиняват болка или бъбречна недостатъчност. Поради аневризми в абнормните съдове при ангиомиолипому над 4 cm съществува риск за *кръвоизливи*, възникващи спонтанно или при минимална травма. Кръвоизливите са животозастрашаващи, започват с болка, обща слабост, бързо се развива тежка анемия, артериална хипотония и шок.

Около 20-30% от пациентите TSC имат двустранни *бъбречни кисти*, а 2% имат и *автозомно-доминантна бъ-*

речна поликистоза с начало от детската възраст. Наличието и на бъбречна поликистоза при TSC се дължи на делеции в 16 хромозома, асоциирани с мутации едновременно в PKD1 гена (локализиран в 16 хромозома) и гена TSC2 (16 p13.3). Клинично бъбречните кисти са асимптомни, но могат да предизвикват и бъбречна недостатъчност. Много рядко (2 - 3%) се развиват бъбречно-клетъчни карциноми в по-млада възраст в сравнение с общата популация и онкоцитомы (бенигни аденوماتозни хамартоми).

4. Сърце

Рабдомиомите са доброкачествени тумори на сърцето, които се установяват чрез ехокардиография при около 50% от пациентите с TSC - при новородени до 90%, а у възрастни около 20%. Туморите нарастват през втората половина на бременността и се диагностицират чрез ултразвукови изследвания след 20 гестационна седмица или постнатално. Постепенно регресират след раждането. Причиняват обструкции, сърдечна аритмия, шумове. Рабдомиомите насочват към диагнозата за TSC, особено при фамиленост за заболяването. Рядко са налице рабдомиосаркоми.

5. Бели дробове

При пациентите с TSC прогресиращо в белодробния паренхим се развива дифузна пролиферация от абнормни гладкомускулни клетки и множествени кисти - *лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ)*. Генетичните анализи установяват, че пролиферативните процеси на бронхиоларните гладки мускули при туберозно-склерозните ЛАМ са моноклонални метастази от бъбречни ангиомиолипому. ЛАМ се развива типично у жени с TSC след 18 г. възраст, като началните симптоми са диспнея и учестено дишане при физически усилия. Необходими са образни изследвания на белите дробове и проследяване - компютърна томография с висока резолюция (HRCT) и изследване на белодробната функция на изходно ниво, тест с 6-минутно ходене. Серумното ниво на съдово-ендотелен растежен фактор *тип D (VEGF-D)* може да бъде полезно за установяване на изходно ниво за развитие или прогресия на ЛАМ в бъдеще. При развитие на кисти, доказани чрез образни изследвания е необходимо проследяването им през 3 - 6 месеца и функционално изследване на дишането. При пациенти с умерена до тежка степен на развитие на заболяването и бърза прогресия mTOR инхибиторите стабилизируют състоянието.

Прогнозата при TSC зависи от тежестта на симптомите - от кожни промени до различна степен на обучителни затруднения, до тежка умствена изостаналост, резистентни на лечение епилептични припадъци, бъбречна недостатъчност.

Причините за смърт са бъбречните заболявания, белодробната лимфангиолейомиоматозата, мозъчните тумори, епилептични статус или бронхопневмоните особено при умствена изостаналост. Бъбречните ангиомиолипому могат да причинят бъбречни кръвоизливи. Бъбречните карциноми са редки. Субependимните гигантоклетъчни астроцитомы могат да предизвикат вътрешна хидроцефалия. Белодробната лимфангиолейомиоматозата е рисков фактор за пневмоторакси при жените. Сърдечно засягане при рабдомиомите е рисково за фетуса и в неонаталния период, в по-късна възраст могат да се развиват рабдомиосаркоми.

III. ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА ТУБЕРОЗНАТА СКЛЕРОЗА

TSC е заболяване с мултиорганно засягане. Няма патогномоничен синдром, а са налице комбинация от увреждания в различни органи и системи, които трябва да се диагностицират чрез специализирани изследвания.

За диагностицирането на заболяването е необходимо:

- Прецизна анамнеза и фамилна анамнеза
- Изследвания за промени по кожата и лигавиците:

оглед на кожата за хипопигментни петна, лицеви ангиофиброми, фиброми по лицето и скалпа, Шагреново петно, фиброми около ноктите, оглед на устната кухина за гингивални фиброми и дефекти на зъбния емайл.

- **Невроизобразяващи изследвания:** КТ на главен мозък (субependимни нодули с калциеви отлагания, корови тубери), по-информативна е МРТ на главния мозък (корови тубери, дисплазии, субependимни нодули, субependимни гигантоклетъчни астроцитомии)

- ЕЕГ изследвания при епилепсии, видео ЕЕГ

- **Бъбречни изследвания:** изобразяващи ехографии, КТ, МРТ на коремни органи (двустранни, множествени ангиомиолиптоми и кисти); изследване на артериалното налягане за търсене на артериална хипертония; оценка на бъбречната функция чрез определяне на скоростта на гломерулната филтрация (GFR) чрез формули за изчисление на креатинина за възрастни или деца. Като алтернативен метод за оценка на GFR може да се използва измерване на серумната концентрация на цистатин С.

- **Ехокардиография (ЕхоКТ) и електрокардиограма (ЕКГ)** при кърмачета за установяване наличието на рабдомиоми и аритмия.

- **Офталмологичен преглед** - фундоскопия за ретинни хамартоми и пигментни петна.

- **Образни изследвания на белите дробове** - КТ с висока резолюция (HRCT) и изследване на белодробната функция на изходно ниво, тест с 6 - минутно ходене. Серумното ниво на съдово-ендотелен растежен фактор тип D (VEGF-D) може да бъде полезно за установяване на изходно ниво за развитие или прогресия на ЛАМ в бъдеще.

- **Генетични изследвания** за разкриване на мутации в TSC 2 или TSC 1 гена (при 10 - 25% от пациентите не се установяват мутации).

За поставяне на диагнозата „Туберозна склероза комплекс“ са приети диагностични критерии. Актуализираният консенсус за диагностиката на TSC от 2012 г. включва:

А. Генетичен диагностичен критерий - доказването на патогенни мутации с инактивиране на функциите на TSC1 протеина hamartin или на TSC2 протеина tuberin прави сигурна диагнозата TSC, но при 10-25% от пациентите не се установяват мутации.

Б. Клинични критерии с наличието на 11 главни и 6 второстепенни белега:

Главни белези (11):

1. Хипопигментни петна (≥ 3 , поне с 5 mm диаметър);
2. Ангиофиброми (≥ 3) или фиброзни плаки в областта на главата;
3. Унгвални фиброми (≥ 3);
4. Шагренови петна;
5. Множествени ретинни хамартоми;
6. Корови дисплазии (тубери и радиални миграционни линии в бялото мозъчно вещество) (≥ 3);
7. Субependимни нодули (СЕН) (≥ 2);
8. Субependимни гигантоклетъчни астроцитомии (СЕГА);
9. Сърдечни рабдомиоми;

10. Лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ);

11. Ангиомиолиптоми (АМА) (≥ 2).

Второстепенни белези (6):

1. Кожни лезии като конфети;
2. Дефекти в зъбния емайл (≥ 3);
3. Интраорални фиброми (≥ 2);
4. Ретинни ахромни петна;
5. Множествени бъбречни кисти;
6. Небъбречни хамартоми.

Диагнозата е **сигурна** при 2 главни белега или 1 главен и ≥ 2 второстепенни белега.

Диагнозата е **възможна** при 1 главен или ≥ 2 второстепенни белега.

Комбинацията само на 2 главни белега (ангиомиолиптоми и ЛАМ) не се приема без наличие и на други белези.

IV. ЛЕЧЕНИЕ

Разработени са и алгоритми за лечението и проследяването и на пациентите, налагащо мултидисциплинарен подход поради мултиорганното засягане при заболяването. Препоръките за лечение и проследяване на TSC на базата на медицина, основана на доказателствата включва индивидуален и мултидисциплинарен подход и при новооткритите болни и тези с установена диагноза по време на целия живот.

Основен метод на изследване при пациентите с туберозна склероза е МРТ на главен мозък, чрез която се диагностицират подкорови тубери и корови дисплазии, налични при около 90%, на СЕН (при 80%) и на СЕГА (при 5 - 20%) и адекватно проследяване във времето. Оценяват се съпътстващи невро-психиатрични разстройства - аутистично, хиперкинетично и умствена изостаналост, ЕЕГ и видео ЕЕГ за инфантилни спазми. Провежда се МРТ на коремни органи за ангиомиолиптоми, бъбречни кисти. Оценка на бъбречните функции, функционална оценка на дишането и изобразяващи изследвания за ЛАМ при жени над 18 г. и възрастните мъже. Оценка от дерматолог, стоматолог, офталмолог и кардиолог с ехокардиография.

Лечението на СЕГА е хирургично или медикаментозно с everolimus след преценка на ползите и рисковете.

Таблица 2. СЕГА-хирургично лечение и лечение с mTOR инхибитори – предимства и недостатъци

Лечение с хирургия		Лечение с mTOR инхибитори	
Предимства	Недостатъци	Предимства	Недостатъци
- Бързо повлияване на хидроцефалията	- СЕГА може да рецидивира Усложнения: - Загуба на зрение - Хронично вентрикулоперитонеално шънтиране - Главоболие - Паметови нарушения - Увреда на мозъчни и съдови структури - Инфаркти	- Неинвазивно лечение - значително намалява обема на СЕГА - Може да контролира хамартомите в други органи, напр. кожни ангиофиброми, бъбречни ангиомиолиптоми - Може да подобри епилепсията	- СЕГА може да рецидивира при спиране на лечението - Лекарствено мониториране - Лека имунна супресия - Лекарствени взаимодействия - Нежелани лекарствени реакции (стоматит, температура, дерматит, гвария (всички 1 и 2 по тежест, >20% от пациентите)

Алгоритъм за диагностика, проследяване и лечение на СЕГА: хирургично / mTOR инхибитори

МРТ на главен мозък с контраст:

- Остра вътрешна хидроцефалия - хирургично лечение; проследяване с МРТ
- СЕН в челните рога на страничните вентрикули <5 mm - проследяване на 12 месеца, при липса на прогресия - контрол на 1 - 3 г.
- СЕН в челните рога на страничните вентрикули ≥5 mm проследяване на 3 - 6 месеца:
- При липса на прогресия - проследяване на 1 - 3 г.
- При прогресия над 10 mm, т.е. установяване на СЕГА: m-TOR инхибитор в адекватна доза:
- При увеличаване на размера на СЕГА: увеличаване на дозата, алтернативен m-TOR инхибитор, по-често мониториране, хирургично лечение.

Everolimus е регистриран и за лечение на бъбречните ангиомиолиполи, а в последно клинично проучване се установява и ефект върху резистентната епилепсия.

Дозиране и проследяване на лечението:

- Дозиране според телесна площ в м² (BSA) по формула на DuBois, където телесното тегло (weight, W) в kg и височината (height, H) е в cm:

$$BSA = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184.$$

Начална доза на Everolimus за лечение на SEGA - 4,5 mg/m²

- Серумно ниво на Everolimus ≥1 седмица - 5 и 15 ng/ml, с оценка на индивидуалната ефикасност и поносимост.
- Титриране с 2,5 mg до достигане на необходимата концентрация и оптимален клиничен отговор.
- Мониториране на серумните през 3-6 месеца при децата и на 6-12 месеца при пациенти със стабилна телесна повърхност.
- Странични реакции: проследява се пълната кръвна картина и биохимия поради:
 - Хипергликемия
 - Дислипидемия
 - Тромбоцитопения - 2-ра степен (tr ≥75x10⁹/L), 3-та и 4-та степен <50x10⁹/L
 - Неутропения - 2-ра, 3-та и 4-та степен (≥1x10⁹/L)
 - Фебрилна неутропения - 2-ра, 3-та и 4-та степен (≥1.25x10⁹/L).
 - При тежки странични реакции (2-ра, 3-та и 4-та степен) или непоносимост дозите се редуцират или лечението с Everolimus се преустановява временно.
 - При странични реакции 1-ва степен не се предприемат действия.
 - При странични реакции - 2-ра степен дозата на Everolimus се намалява с 50% и се наблюдава за следваща редукция.
 - При странични реакции 3-та и 4-та степен лечението с Everolimus се преустановява.
 - Проследява се урина за протеинурия.

За лечение на епилепсията при синдрома на West с TSC се препоръчва ранно лечение с vigabatrin и АСТН, а при синдром на Lennox-Gastaut и фокални епилепсии, комбинация от антиепилептични медикаменти според вида на пристъпите и терапевтичния ефект (Таблицы 3 и 4).

Таблица 3. Антиепилептични медикаменти за лечение на епилепсиите (синдромите) и епилептичните пристъпи (Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията, 2019 г.)

Вид епилепсия (синдром) епилептични пристъпи	I избор Монотерапия	Алтернативна монотерапия или политерапия
Първично-генерализирани (идиопатични/генетични) епилепсии/генерализирани припадъци		
Тонично-клонични припадъци	CBZ, PHT, VPA	CZP, LTG, LEV, OxCBZ, PB, TGB, TPM
Атонични пристъпи	VPA	LTG, CZP
Абсанси	VPA, ESM	CZP, LTG, TPM
миоклонични пристъпи	VPA	CZP, ESM, LTG, LEV, TPM, Кортикостероиди
Ювенилна миоклонична епилепсия	VPA	CZP, ESM, LTG, LEV, TPM
Фокални епилепсии / фокални епилептични пристъпи		
Фокални пристъпи	CBZ, VPA	CZP, GBP, LCM, LTG, LEV, OxCBZ, PB, PHT, PGB, TGB, TPM, BRV
Вторично-генерализирани пристъпи	CBZ, PHT, VPA	GBP, LTG, LCM, LEV, OxCBZ, PB, PHT, PGB, TGB, TPM, BRV
Идиопатични фокални (Роландова и окципитални)	CBZ, VPA, OxCBZ	CZP, GBP, LTG, LEV
Епилептични енцефалопатии		
Синдром на West	ACTH, VPA	CZP, LTG, TPM
Синдром на Lennox-Gastaut	LTG, TPM, VPA	CBZ, CZP, PB, PHT, Rufinamide*
Синдром на Dravet (SMEI)	VPA, TPM	LEV, Stiripentol*
Епилептична енцефалопатия с CSWS или електричен статус по време на бавновълнов сън (ESES)	VPA, ESM	LEV, бензодиазепини, кортикостероиди

- АЕМ, разрешени за монотерапия и допълваща терапия: CBZ, CZP, ESM, GBP (наг 12 г. моно-, наг 3 г. политерапия), LTG (наг 2 г.), LEV (наг 16 г. - монотерапия, наг 1 месец - политерапия), LCM (наг 4 г.), OxCBZ, PHT, PB, TPM (наг 2 г.), VPA.

- АЕМ разрешени само за допълваща терапия: PGB (наг 18 г.); TGB (наг 12 г.), когато групи подходящи лекарствени комбинации са се оказали незадоволителни или не са поносими, BRV (наг 16 г.)

- Класически АЕМ: CBZ - carbamazepine; CZP - clonazepam; ESM - ethosuximide; PHT - phenytoin; PB - phenobarbital; VPA - valproate

- Нови АЕМ: GBP - gabapentin; LTG - lamotrigine; LCM - lacosamide; LEV - levetiracetam; OxCBZ - oxcarbazepine; PGB - pregabalin; TGB - tiagabine; TPM - topiramate; Rufinamide* - за синдром на Lennox-Gastaut; Stiripentol* - за синдром на Dravet; BRV - brivaracetam

* Rufinamide за лечение на синдром на Lennox-Gastaut по. Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ и чл. 16, ал. 4 от Наредба № 10 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти

* Stiripentol за лечение на синдром на Dravet. по. Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ чл. 16, ал. 4 от Наредба № 10 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти

** Не са регистрирани в България:

Clobazam за лечение на абсанси, ГТКП и синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut; Nitrazepam за лечение на синдром на West; Sultiam за лечение на фокални пристъпи; Vigabatrin за лечение на синдром на West; Zonisamide за лечение на фокални и вторично генерализирани пристъпи при възрастни и деца над 6 г., за миоклонични пристъпи, за синдром на Lennox-Gastaut; ACTH за лечение на синдром на West.

Таблица 4. Вугове и гозирание на антиепилептичните медикаменти (Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията, 2019 г.)

Международно-патентно име (INN)	ДЕЦА		ВЪЗРАСТНИ		
	Начална дневна доза (mg/kg)	Оптимална дневна доза (mg/kg)	Начална дневна доза (mg)	Оптимална дневна доза (mg)	Максимална дневна доза (mg)
Valproic acid	10 - 20	10 - 50	500	1000 - 2000	2100
Carbamazepine	5	10 - 30	200	600 - 1200	1600
Oxcarbazepine	10	30 - 40	300 - 600	900 - 2400	2400
Phenytoin	3 - 4	4 - 8	100	300 - 400	500
Phenobarbital	2	2-5	60	90-250	600
Clonazepam	0,01	0,01 - 0,02 до 0,1 - 0,2	0,5	2 - 6	8
Lamotrigine	0,6 с ензимни индуктори 0,15 при VPA 0,3 при монотерапия	5-15 с ензимни индуктори 5 с VPA 15 при монотерапия	50 с ензимни индуктори 12,5 с VPA 25 при монотерапия	500-600 при ензимен индуктор 300 - 400 при VPA 500 при монотерапия	700 при монотерапия
Topiramate	0,5-1,0	5-9	25	200 - 400	500
Levetiracetam	10	40	1000	2000 - 3000	3000
Tiagabine	0,1	1	5-10	60	70
Gabapentin	След 6 г. 10-15	30-35	300	1200 - 1800-3600	3600
Pregabalin	-	-	150	450 - 600	600
Lacosamide	След 4 г. 2 mg/kg	200-400 mg/гн.	100	200-400	600 mg или 10 mg/kg при монотерапия при деца и юноши над 50 kg и 8 mg/kg при деца и юноши под 50 kg; 400 mg при допълваща терапия за деца и юноши над 50 kg и възрастни
Ethosuximide	10	40	500	1500	2000
Stiripentol*	50	до 100	50	до 100	4000
Rufinamide*	Над 4 г. 10	45	400	2400	3200
Brivaracetam	над 16 г. 50 - 100, разделена на две равни дози	50-200 Въз основа на индивидуалния отговор и поносимост	50 - 100, разделена на две равни дози	50-200 Въз основа на индивидуалния отговор и поносимост	200

V. АЛГОРИТЪМ ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ И ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С TSC

1. Препоръки за наблюдение и лечение на лица с възможна или с новодиагностицирана TSC

Обикновено съмнение за наличие на TSC възниква, когато се установят един или повече диагностични критерии (Таблица 5). Целите на първоначалните диагностични изследвания е потвърждение на диагнозата при лица с “възможна” TSC и определяне на степента на заболяването и органното засягане при лица със “сигурна” KTC.

Изследванията на изходното състояние също са важен ориентир при вземане на терапевтични решения в случай на възникване на нови изяви на заболяванията на по-късен етап от живота.

Таблица 5. Препоръки за наблюдение и лечение на пациенти с новодиагностицирана или подозирана туберозна склероза (TSC)

Органна система или специалност	Препоръка
Генетични данни	<ul style="list-style-type: none"> Фамилна анамнеза на 3 поколения за оценка на други членове на семейството в риск от KTC. Предложение за генетични изследвания за семейна консултация или когато диагнозата за TSC е възможна, но не може да бъде потвърдена клинично.
Мозък	<ul style="list-style-type: none"> Провеждане на МРТ на мозъка за оценка на наличието на тубери, субependимни нодули (СЕН), нарушения в невронната миграция и SEGА.

Органна система или специалност	Препоръка
Бъбреци	<ul style="list-style-type: none"> Оценка за невропсихични нарушения, свързани с TSC (ННСК). Обучение на родителите за разпознаване на инфантилни спазми в ранната детска възраст, дори ако към момента на първоначалната диагноза не са наблюдавани такива. Провеждане на стандартна ЕЕГ на изходно ниво. При отклонение в резултатите, особено при наличие на ННСК – провеждане на 24-часова видео ЕЕГ за оценка за субклинична пристъпна активност.
Бели дробове	<ul style="list-style-type: none"> МРТ на коремна област за оценка за наличие на ангиомиолипом и бъбречни кисти. Проверка за хипертония чрез точно измерване на кръвното налягане Оценка на бъбречната функция чрез определяне на скоростта на гломеруларната филтрация (GFR).
Бели дробове	<ul style="list-style-type: none"> Изследване на белодробната функция на изходно ниво (изследване на белодробната функция и тест с 6-минутно ходене) и КТ с висока резолюция (HRCT) при пациенти с риск от развитие на лимфангиолеиомиоматоза (ЛАМ), дори ако са асимптоматични – обикновено жени над 18 годишна възраст. Симптоматични възрастни пациенти от мъжки пол също трябва да бъдат изследвани Консултация за рисковете, свързани с тютюнопушенето и употребата на естрогени при девойки и жени

Органна система или специалност	Препоръка
Кожа	• Провеждане на подробен дерматологичен преглед
Зъби	• Провеждане на подробен дентален преглед
Сърце	<ul style="list-style-type: none"> • Да се обмисли провеждане на фетална ехокардиография, ако има установени рабдомиоми чрез пренатална ехография, с цел определяне на лицата с висок риск от сърдечна недостатъчност след раждане. • Ехокардиограма при деца, особено под 3-годишна възраст. • Провеждане ЕКГ при пациенти от всички възрасти за оценка на скрити дефекти, свързани с проводимостта.
Очи	• Пълнен офталмологичен преглед, включително фундоскопия след разширяване на зениците, за оценка на ретинни лезии и дефицити на зрителното поле.

Генетични данни

При всички пациенти трябва да се снесе фамилна анамнеза на три поколения, за да се определи дали и други членове на семейството са в риск от същата диагноза. Препоръчват се генетични изследвания за целите на семейна консултация или когато е налице съмнение или подозрение за диагноза TSC, но не може да бъде потвърдена клинично.

Мозък

Всички лица, при които има съмнение за TSC независимо от възрастта им, трябва да се изследват чрез МРТ на главния мозък с и без gadolinium за оценка на наличието на корови / субкорови тубери, СЕН, други видове нарушения в невронната миграция и СЕГА. Ако няма възможност за изследване с МРТ, може да се използва КТ, а в кърмаческа възраст ултразвуково изследване на глава, но резултатите от тях са по-неинформативни в сравнение с МРТ.

Бъбреци

При поставяне на диагнозата се провежда образна диагностика на коремната област независимо от възрастта на пациента. Както при мозъка, предпочитаният метод за оценка на наличие на ангиомиолиполи е МРТ, защото често са бедни на мазнини и поради това не се виждат при провеждане на коремна КТ или ултразвуково изследване. МРТ на коремната област може да бъде проведена заедно с МРТ на мозъка, което ограничава необходимостта от многократно приложение на анестезия, в случай че тя е необходима. МРТ на коремната област може да разкрие извънбъбречни хамартоми - на черния дроб, панкреаса и други коремни органи, които са възможни при пациенти с TSC, както и аортни аневризми. Точното измерване на кръвното налягане е необходимо поради повишен риск от вторична хипертония. За оценка на бъбречната функция към момента на диагностициране следва да се направят кръвни изследвания за определяне на скоростта на гломерулната филтрация (GFR) с помощта на формули за изчисление на креатинина за възрастни или деца. Като алтернативен метод за оценка на GFR може да се използва измерване на серумната концентрация на цистатин С.

Бели дробове

С цел оценка за наличие на ЛАМ при жени над 18-годишна възраст трябва да се направи изследване на белодробната функция, тест с 6 - минутно ходене и КТ с

висока резолюция (HRCT) на белите дробове. При възможност трябва да се използват нискодозови протоколи. Серумното ниво на съдово-ендомелен растежен фактор тип D (VEGF-D) може да бъде полезно за установяване на изходно ниво за развитие или прогресия на ЛАМ в бъдеще. Подрастващите и възрастните пациенти трябва също така да бъдат консултирани относно рисковете, свързани с тютюнопушенето и употребата на естрогени (като някои орални контрацептивни средства), които могат да утежняват въздействието на ЛАМ.

Кожа и зъби

Всички пациенти трябва да преминат през подробен клиничен дерматологичен и стоматологичен преглед към момента на диагностициране, за разкриване на лицеви ангиофиброми, фиброзни плаки по скалпа, хипо-меланотични петна или лезии тип конфети, фиброми по ноктите, шагренови петна, дефекти в зъбния емайл и интраорални фиброми.

Сърце

При децата, особено под 3-годишна възраст, трябва да се направи ехокардиография (ЕхоКГ) и електрокардиограма (ЕКГ) за установяване наличието на рабдомиоми и/или аритмия. При пациентите с рабдомиоми, установени чрез пренатална ехография, може да се използва фетална ехокардиограма за определяне на лицата с висок риск от сърдечна недостатъчност след раждане.

Ако няма кардиологични симптоми, не е необходимо извършване на ехокардиограма при възрастните пациенти, но поради възможно наличие на дефекти, свързани с проводимостта, които могат да окажат влияние на избора и дозирането на лекарства, се препоръчва провеждане на ЕКГ на изходно ниво.

Очи

Препоръчва се извършване на офталмологичен преглед, включително фундоскопия, при всички диагностицирани за КТС лица, с цел оценка за хамартоми и хипопигментни лезии на ретината.

Други

Въпреки че някои съдови аневризми, гастроинтестинални полипи, костни кисти и различни ендокринопатии могат да бъдат свързани с TSC, няма достатъчно доказателства в подкрепа на извършване на стандартна оценка към момента на диагностициране, освен ако не са налице клинични симптоми, които налагат специфично изследване.

2. Препоръки за продължаващо наблюдение и лечение за лица с установена диагноза TSC

След установяването на диагнозата TSC и приключването на първоначалните диагностични оценки е необходимо продължаващо наблюдението с цел проследяване на прогресията на установените проблеми или лезии и възникването на нови (Таблица 6). Някои прояви започват в детството и има по-малка вероятност за причиняване нови проблеми в зряла възраст, като сърдечни рабдомиоми или субепендимни гигантоклетъчни астроцитомии. Обратно, ЛАМ обикновено се появяват само при възрастни пациенти, а бъбречните прояви изискват значително по-сериозно проследяване и интервенции в зряла възраст, отколкото в детството, заради кумулативното естество на ангиомиолипомите и други бъбречни лезии. И накрая, други аспекти от TSC могат да съществуват

буват през целия живот на пациента – например епилепсия и ННСК, но специфичните прояви и влиянието върху здравето и качеството на живот варират. Затова след първоначалното поставяне на диагнозата е необходимо продължаващо периодично наблюдение за осигуряване на оптимални здравни грижи и превенция на вторични усложнения, свързани с TSC. Овладейването на специфичните усложнения на КТС често налага консултиране с интердисциплинарен екип.

Таблица 6. Препоръки за наблюдение и лечение на пациенти с поставена диагноза установена или потенциална комплексна туберозна склероза (TSC)

Органна система или специалност	Препоръка
Генетични изследвания	<ul style="list-style-type: none"> Предложение за генетични изследвания и семейна консултация, ако досега не са правени, за лица в репродуктивна възраст, обмислящи да имат деца.
Мозък	<ul style="list-style-type: none"> МРТ на мозъка през 1–3 години при асимптоматични пациенти с TSC под 25-годишна възраст за проследяване на поява на SEGA. Пациентите с големи или нарастващи SEGA, или SEGA, водещи до асимптомно разширение на вентрикулите, трябва да се подлагат на МРТ на по-кратки интервали и пациентите и близките им трябва да бъдат обучени относно потенциала за нови симптоми. Пациентите с асимптомни SEGA в детството трябва да продължат периодично да се подлагат на образни изследвания и в зряла възраст, за да се гарантира, че няма растеж. Хирургична резекция при остро симптоматични SEGA. Възможно е ликвор-дренираща операция (шънт). При избор на хирургична резекция или медикаментозното лечение с mTOR инхибитор при нарастващи, но асимптоматични SEGA се оценяват рисковете от усложнения, нежеланите реакции, стойността, продължителността на лечението и потенциалното влияние върху коморбидността на TSC. Изследване за невропсихични нарушения, свързани с TSC (ННСК), поне веднъж годишно. Извършване на цялостна официална оценка за ННСК в ключови времеви периоди на развитието: ранно детство (0–3 г.), предучилищна възраст (3–6 г.), начална училищна възраст (6–9 г.), юношество (12–16 г.), ранна младост (18–25 г.) и ако е необходимо, и след това. Стратегиите за контрол трябва да са основани на профила на ННСК на всеки пациент и на научно обосновани насоки за добри практики/параметри за отделните нарушения (напр. нарушение от аутистичния спектър, синдром на хиперактивност дефицит на вниманието, тревожно разстройство). Да се обмисли необходимостта от индивидуален образователен план (ИОП). При внезапна промяна в поведението трябва да се направи медицинска/клинична оценка, за да се потърсят потенциални медицински причини за нея (напр. пристъпи, бърбечно заболяване). Провеждане на стандартна ЕЕГ при лица с известна или подозирана епилепсия. Честотата на стандартната ЕЕГ се определя според клиничната необходимост, вместо да следва определен интервал. Продължителна видео ЕЕГ от 24 часа или повече е подходяща при съмнение за пристъпи или при наличие на необяснени промени в съня, поведението или друго изменение в когнитивната или неврологичната функция. Vigabatrin е препоръчан като средство на избор при епилептични спазми, а при неуспех може да се използва адренокортикотропен хормон (АСТН). Другите антиепилептични средства се прилагат според вида на епилептични пристъпи при конкретния пациент. Преценката за хирургично лечение при пациентите с медикаментозно-резистентна епилепсия при TSC, се извършена в център за хирургия на епилепсията.

Органна система или специалност	Препоръка
Бъбреци	<ul style="list-style-type: none"> МРТ на коремна област на всеки 1–3 г. до края на живота на пациента с цел проследяване за прогресия на ангиомиолипом и бъбречни кисти. Оценка на бъбречната функция (вкл. определяне на скоростта на гломерулната филтрация (GFR) и кръвното налягане най-малко веднъж годишно) Емболизация, последвана от прилагане на кортикостероиди, като I линия на лечение за ангиомиолипом с остър кръвоизлив. Да се избягва нефректомия. Лечение с mTOR инхибитор като I линия на лечение за асимптоматичен, нарастващ ангиомиолипом с диаметър > 2 cm. Селективна емболизация или резекция, щадяща бъбреците, са подходящи като II линия на лечение за асимптоматичен ангиомиолипом.
Бели дробове	<ul style="list-style-type: none"> Клиничен скрининг за симптоми на лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ), включително диспнея и задух при усилие, при всяка клинична визита. Консултация относно рисковете, свързани с птолюнопушенето и употребата на естрогени при лица, изложени на риск от ЛАМ, на всяка клинична визита. КТ с висока резолюция (HRCT) на всеки 5–10 години при асимптомни пациенти с риск от ЛАМ, ако няма данни за белодробни кисти в HRCT на изходното ниво. Ежегодно изследване на белодробната функция (изследване на белодробната функция и тест с 6-минутно ходене) и HRCT на всеки 2–3 години за пациентите, при които са открити белодробни кисти от HRCT. Могат да се използват mTOR инхибитори за лечение на ЛАМ при пациенти с умерена до тежка или бърза прогресия на белодробна болест. Пациенти с КТС и ЛАМ са кандидати за трансплантация на бял дроб, но съществващите КТС заболявания могат да повлияят на пригодността на пациента за трансплантация.
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> Ежегоден подробен дерматологичен преглед. Подходящо лечение на бързо променящи се, обезобразяващи или симптоматични кожни лезии, свързани с КТС, според лезията и клиничната обстановка, с подходи като хирургична ексцизия, лазер (ш) или евентуално с топикален mTOR инхибитор.
Зъби	<ul style="list-style-type: none"> Подробен дентален преглед на всеки ≤6 месеца; панорамни рентгенографи до 7-годишна възраст, ако не са били извършвани по-рано. Хирургична ексцизия или кюретаж на симптоматични или деформиращи стоматологични лезии, орални фиброми и костни челюстни лезии.
Сърце	<ul style="list-style-type: none"> Ехокардиограма на всеки 1–3 години при асимптомни педиатрични пациенти до документирани регресия на сърдечните рабдомиоми. При симптоматични пациенти може да се наложи провеждане на ЕКГ на по-кратки интервали или специализирана диагностична оценка. Ехокардиограма (ЕКГ) на всеки 3–5 години при асимптомни пациенти независимо от възрастта с цел проследяване за дефекти, свързани с проводимостта. При симптоматични пациенти може да се наложи провеждане на ЕКГ на по-кратки интервали или специализирана диагностична оценка, като извънболничен мониторинг и мониторинг на събития.
Очи	<ul style="list-style-type: none"> Ежегодна офталмологична оценка при пациенти с установени офталмологични лезии или симптоми за нарушено зрение при оценката на изходно ниво. По-честото оценяване, включително на пациенти, лекувани с vigabatrin, има ограничена ефективност и не се препоръчва, освен при възникване на нови клинични опасения.

Генетични изследвания

Трябва да се предложи провеждане на генетични изследвания и семейна консултация при лица с TSC, когато достигнат репродуктивна възраст, а на преките роднини на засегнатите лица трябва да се предложи да се подложат на клинична оценка и генетични изследвания в случаите, когато е установена мутация в източника на заболяването.

Мозък

При симптоматичен SEGA или SEGA, свързан с нарастваща вентрикуларна дилатация, промени в неврологичния статус с неизвестна причина, или симптоми на ННСК, са необходими по-чести прегледи и повторни образни изследвания или хирургия. При лицата с остри симптоми е препоръчителна хирургическа резекция, при нужда и ликвор-дренираща операция. При нарастващ, но асимптоматичен SEGA, ефективни методи на лечение могат да бъдат хирургическа резекция или лекарствена терапия с mTOR инхибитори. При съвместно вземане на решение с пациентите или родителите им при избора на най-добрия метод на лечение трябва да се имат предвид следните съображения: рискът от усложнения или нежелани реакции, стойността на лечението, очакваната продължителност на лечението и потенциалното влияние върху коморбидността на TSC. При пациентите с едностранен, единичен, подлежащ на пълно отстраняване SEGA без индивидуални рискови фактори и друга коморбидност често най-ефективна е хирургическата намеса. При пациентите с многосистемно заболяване или множество или инфилтрирани SEGA лезии, неподходящи за пълно отстраняване, по-добро повлияване се постига при лечението с mTOR инхибитори.

Оптималните резултати са свързани с ранно диагностициране и лечение, поради което при всички лица с TSC трябва да се провежда наблюдение чрез МРТ на всеки 1–3 години до навършване на 25-годишна възраст. Честотата на изследванията в рамките на препоръчителните 1–3 години трябва да се определя клинично, като следва да се извършват по-често при по-млади пациенти със симптоматични SEGA, които са по-големи или нарастващи, или когато пациентите имат нарушения в развитието или когнитивни увреждания, поради които не могат да съобщават по-трудно головими симптоми.

Пациентите под 25-годишна възраст без SEGA не се нуждаят от продължаващо наблюдение чрез образни изследвания, но при онези от тях, които са имали симптоматични SEGA в детството, изследванията с МРТ трябва да продължат до края на живота заради вероятността от нарастване на астроцитома. Няма достатъчно доказателства за определяне на препоръчителната честота на наблюдението чрез МРТ при последната група, но някои важни клинични фактори, които изискват по-кратки интервали между изследванията, са наличие на SEGA в близост до foramen Monro, с големи размери или открит наскоро. След като стабилността е окончателно установена обаче, е възможно увеличаване на интервала на наблюдение с течение на времето.

Налице са убедителни доказателства за по-висока ефективност на лечението на епилептичните спазми с vigabatrin при пациенти с TSC, следователно vigabatrin трябва да бъде I линия на лечение. Предписващият лекар трябва да има предвид възможността от поява на нежелани реакции, особено бъбречна токсичност и как да следи за тях. При неуспех на лечението с vigabatrin като II линия

на лечение може да се използва агренокортикотропен хормон (ACTH).

Препоръчва се провеждане на стандартна EEG при лица с известна или подозирана пристъпна активност, но честотата на това изследване трябва да се определи според клиничната необходимост, вместо да следва определен интервал. Когато промените в съня, поведението или друга когнитивната или неврологичната функция не могат да бъдат обяснени чрез стандартна EEG, трябва да се обмисли извършване на продължителна видео EEG от 24 часа или повече за проверка за неразпозната или субклинична пристъпна активност.

Ранното противоепилептично лечение може да е ефективно при бебета и деца през първите 24 месеца от живота, независимо дали има клинични прояви. Освен за инфантилни спазми при TSC, няма достатъчно доказателства за препоръчване на специфично антиконвулсивно лечение. Лечението на епилепсията е според правилата за лечение на епилепсията изобщо, вкл. при медикаментозна резистентност. Може да се обмисли хирургия за лечение на епилепсията и стимулация на n. vagus при пациенти с рефрактерни пристъпи при TSC, но оценката трябва да се извърши в център по епилепсия.

Тъй като изявите при TSC, като SEGA, епилепсия и бъбречна недостатъчност, могат да бъдат придружени от поведението, асоциирани с ННСК, внезапните и бързи промени в ННСК налагат спешно извършване на цялостен физически преглед при такива пациенти. След подробната първоначална оценка при диагностициране задължително трябва да продължи мониторингът за прояви на ННСК и отражението им върху ежедневието посредством основни процедури на анкетиране и скрининг при всяка клинична визита в периода на проследяване, с минимална честота веднъж годишно. Всички проблемни области, определени при стандартната оценка за ННСК, трябва да бъдат оценени отново и по-подробно от съответните специалисти по нарушения в развитието, невропсихология, психично здраве, поведенческа медицина и образование, а оценяването следва да се координира от експертния екип по TSC. Освен скрининга при всяка визита в клиниката трябва да се извършват и цялостни, официални оценки за ННСК от екип от експерти в определени периоди: през първите три години от живота (оценка на 0–3 г.), предучилищна възраст (оценка на 3–6 г.), в началната училищна възраст (оценка на 6–9 г.), юношество (оценка на 12–16 г.) и при млади хора (оценка на 18–25 г.) В по-късна възраст оценките се провеждат при възникване на клинични проблеми или според резултатите от скрининговите изследвания на ННСК. Възможно е да се наложи извършване на по-чести специализирани оценки или терапии/интервенции, ако годишните скринингови изследвания покажат проблемни области. Провеждат се няколко изпитвания, изследващи употребата на инхибитори на mTOR като терапия за някои аспекти на ННСК, но към момента няма достатъчно доказателства в полза на употребата на mTOR инхибитори. Невропсихичните нарушения при TSC като нарушение от аутистичния спектър, синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието и тревожност могат да бъдат лекувани медикаментозно, като се избира най-добра терапия за ННСК при пациенти с TSC, съобразена с индивидуалните нужди на всеки пациент.

Бъбреци

При асимптоматичен, нарастващ ангиомиолипом с диаметър > 2 cm актуалната препоръка за най-ефективна I линия на лечение в краткосрочен план е mTOR инхибитор.

Показаната до момента поносимост е много по-приемлива от бъбречното увреждане, което причинява прогресията на ангиомиолипома, както и от хирургическите и емболични/аблативни терапии, въпреки че са необходими още проучвания за потвърждение на дългосрочните ползи и безопасността.

Необходима е ежегодна клинична оценка на бъбречната функция и проверка за хипертония. Контролът на кръвното налягане също е жизненоважен, така че точното измерване на кръвното налягане на пациентите е от ключово значение, като при децата трябва да се използват съобразени с възрастта им критерии. Пациентите с хипертония следва да се лекуват с инхибитор на системата ренин-ангиотензин-алдостерон като I линия на лечение, но при пациентите, лекувани с инхибитор на mTOR, трябва редовно най-рядко на 6 месеца да се изследва бъбречната функция и протеинурията при използването на инхибитор на ангиотензин-конвертиращ ензим.

Трябва да се извърши и образна диагностика за откриване на поликистично заболяване, бъбречноклетъчен карцином или други тумори и промени в ангиомиолипомите. МРТ, която често се провежда едновременно с образно изследване за наблюдение на мозъка, е предпочитаната образна диагностика, но ако няма достъп до МРТ, полезна информация може да се получи и чрез КТ или ултразвуково изследване. Селективна емболизация, следвана от кортикостероиди, щадяща бъбреците резекция или аблативна терапия се приема като II линия на лечение за асимптоматичен ангиомиолипом. При остра хеморагия по-подходяща терапия е емболизация, следвана от кортикостероиди. Нефректомията трябва да се избягва поради високата честота на усложнения и повишения риск от развитие на хронично бъбречно заболяване 3 - 4 cm или бъбречна недостатъчност и лошата прогноза, свързана с увредената бъбречна функция. Бедните на мазнини ангиомиолиполи се срещат при пациентите с TSC, но ако има съмнение и лезиите нарастват с по-висока скорост от 0,5 cm годишно, може да се помисли за биопсия с игла с интродюсер или отворена биопсия.

Бели дробове

При лица в риск от ЛАМ – това обикновено са жени над 18-годишна възраст, снемането на анамнеза при всеки клиничен преглед трябва да включва въпрос относно симптоми на диспнея и задух при усилие. При пациенти без клинични симптоми и без данни за белодробни кисти при направената на изходно ниво HRCT, изследването с HRCT трябва да се повтаря на всеки 5–10 години, като се използват на нискодозови протоколи при възможност. След установяване на кистите скоростта на прогресията на TSC-ЛАМ следва да се определя посредством изследване с HRCT на всеки 2–3 години, придружено от ежегодно изследване на белодробната функция и тест с 6-минутно ходене. Ако са налице множество кисти или други данни за прогресирала TSC-ЛАМ, може да се наложи изследване на белодробната функция и извършване на HRCT с честота на всеки 3–6 месеца с цел да помогне за терапевтичните решения.

При определени пациенти с ЛАМ с умерено тежко до

тежко белодробно заболяване или бърза прогресия може да се използва лечение с инхибитор на mTOR за стабилизиране или подобряване на белодробната функция, качеството на живот и функционалните способности. Пациентите с TSC-ЛАМ са кандидати за трансплантация на бял дроб, но е важно да се отбележи, че лекарствата против отхвърляне на трансплантирания орган могат да понижат гърчовия праг, а антиконвулсивните лекарства могат да попречат на лекарствата против отхвърляне. Съпътстващите TSC заболявания могат да повлияят на пригодността на пациента за трансплантация.

Кожа и зъби

Трябва да се провежда ежегоден дерматологичен преглед, с фокус върху бързо променящите се или симптоматични (проблематични или влияещи върху функционалността) лезии и използване на патологична оценка, когато е необходима за диагностициране. Ранната интервенция е наложителна при кървене, симптоматични или потенциално обезобразяващи кожни лезии при КТС. Няма достатъчно данни за насочване на избора на лечение – в сериите от клинични случаи и описания на отделни клинични случаи е документирана успешна употреба на хирургична ексцизия, лазери и локални mTOR инхибитори.

При свързани с TSC гентални лезии и орални фиброми се препоръчва периодичен орален преглед на всеки 3–6 месеца, което съвпада с препоръките за наблюдение за всички лица от общата популация. Периодичните предпазни мерки, както и обучението относно устната хигиена са важна част от грижите за пациентите. Костни челюстни лезии (асиметрия асимптоматично подуване или абнормно поникване на зъби) се оценяват с панорамна рентгенография и да се лекуват с хирургична ексцизия или клоретаж, ако са симптоматични. Дефектите в зъбния емайл могат да се лекуват с възстановителни терапии, ако пациентът има висок риск от развиване на кариеси, въпреки че рядко причиняват симптоми или по-висока честота на кариес. Оралните фиброми трябва да се отстранят по хирургичен път, ако са симптоматични или пречка за поддържане на устна хигиена. Оралните фиброми могат да рецидивират след ексцизия, поради което се препоръчва извършване на периодични орални прегледи.

Сърце

Докато не се документира регресия на сърдечни рабдомиоми, при симптоматични пациенти трябва да се провежда ехокардиограма за проследяване на всеки 1–3 години. Освен това се препоръчва провеждане на 12-канална ЕКГ най-малко на всеки 3–5 години с цел следене за дефекти, свързани с проводимостта. При пациенти с клинични симптоми наличието на допълнителни рискови фактори или значителни отклонения при стандартна ехокардиограма или ЕКГ, може да се наложи оценката да се извършва на по-кратки интервали.

Очи

Лица, при които няма установени офталмологични лезии и симптоми за нарушено зрение при оценката на изходно ниво, повторната оценка се прави само при възникване на нови клинични опасения. В противен случай се препоръчва ежегодна оценка. За пациентите на vigabatrin Агенцията по храните и лекарствата на САЩ препоръчва офталмологична оценка на всеки 3 месеца, макар че има съмнения относно полезността на прегледи с такава

честота, особено при млади хора и хора с увреждания на развитието, които ограничават ефекта на офталмологичната оценка. Следователно дори при тези популации ежегодният офталмологичен преглед се смята за достатъчен.

Други

Доказателствата, които могат да се използват при изготвяне на препоръки за гастроинтестинални, ендокринни и други хамартомни лезии, свързани с TSC са ограничени и от ниско ниво. Препоръчва се извършване на последващи образни изследвания за потвърждаване на стабилността на тези лезии, ако има такива. Препоръчва се извършване на биопсия на подозрителни лезии само когато лезиите са необичайно големи, нарастващи, функционални, симптоматични, много на брой или имат други подозрителни свойства.

3. Координация на грижите и други клинични съображения при пациенти с TSC

TSC е хетерогенно генетично заболяване с различни прояви и поради това клиничните му прояви са многообразни. Първичната патология се различава и според възрастта на засегнатото лице. Засягането на множество органни системи на различни етапи от живота създава сериозни трудности за определяне и намиране на експертните знания, необходими за цялостно управление на медицинските грижи за лицата с TSC.

Настоящите препоръки са обект на актуализиране с усъвършенстването на клиничните знания за заболяването.

