



Original Article

## Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations



**Autorzy publikacji:** Hope Northrup, Mary E. Aronow, E. Martina Bebin, John Bissler, Thomas N. Darling, Petrus J. de Vries, Michael D. Frost, Zoë Fuchs, Elizabeth S. Gosnell, Nishant Gupta, Anna C. Jansen, Sergiusz Józwiak, J. Chris Kingswood, Timothy K. Knilans, Francis X. McCormack, Ashley Pounders, Steven L. Roberds, David F. Rodriguez-Buritica, Jonathan Roth, Julian R. Sampson, Steven Sparagana, Elizabeth Anne Thiele, Howard L. Weiner, James W. Wheless, Alexander J. Towbin, Darcy A. Krueger oraz członkowie Międzynarodowych Grup ds. Konsensusu TSC (wymienieni w opracowaniu głównym)

### ZAKTUALIZOWANE MIĘDZYNARODOWE KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE STWARDNIENIA GUZOWATEGO ORAZ ZALECENIA DOTYCZĄCE NADZORU I POSTĘPOWANIA

#### Streszczenie

Stwardnienie guzowate (*Tuberous sclerosis complex* – TSC) jest chorobą genetyczną dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, dotykającą wielu układów organizmu z dużą różnorodnością objawów. W 2013 roku w czasopiśmie *Pediatric Neurology* opublikowano artykuły przedstawiające zaktualizowane kryteria diagnostyczne oraz zalecenia dotyczące nadzoru i postępowania w przypadku wystąpienia objawów choroby. Postęp wiedzy i zatwierdzenie nowych terapii spowodowały konieczność rewizji tych kryteriów i zaleceń.

**METODY:** Przewodniczący i współprzewodniczący Międzynarodowych Grup ds. Konsensusu TSC z 2012 roku zostali zaproszeni na dwudniowe spotkanie podczas Światowej Konferencji TSC 2018 w dniach 25-26 lipca w Dallas (Texas, USA). Przed spotkaniem współprzewodniczący grup roboczych współpracowali z członkami grupy za pośrednictwem poczty elektronicznej i telefonu, aby a) dokonać przeglądu literatury dotyczącej TSC od czasu publikacji z 2013 r., b) potwierdzić lub zmienić wcześniejsze zalecenia, oraz c) przedstawić nowe zalecenia, jeśli było to wskazane.

**WYNIKI:** Do klinicznych kryteriów diagnostycznych zgłoszonych w 2013 roku wprowadzono tylko dwie zmiany: kryterium „liczne guzki korowe i/lub promieniście układające się linie migracyjne” został zastąpiony bardziej ogólnym określeniem „dysplazje korowe”, a sklerotyczne zmiany kostne zostały przywrócone jako kryterium drugorzędowe. Potwierdzono genetyczne kryteria diagnostyczne, przy czym podkreślono ostatnie ustalenia, że niektóre osoby z TSC wykazują genetyczną mozaikowość dla wariantów w TSC1 lub TSC2. Zmiany w kryteriach nadzoru i postępowania w dużej mierze odzwierciedlały zwiększony nacisk na wczesne badania przesiewowe w kierunku nieprawidłowości w EEG, wzmocniony nadzór i postępowanie w zaburzeniach neuropsychiatrycznych związanych z TSC oraz zatwierdzenia nowych leków.

WNIOSKI: Przedstawione tutaj zaktualizowane kryteria diagnostyczne TSC oraz zalecenia dotyczące nadzoru i postępowania powinny stworzyć lepsze ramy dla optymalnej opieki nad osobami żyjącymi z TSC i ich rodzinami.

## Wstęp

Stwardnienie guzowate (TSC) jest rzadkim zaburzeniem genetycznym, które może wpływać na każdy układ narządów [1]. Wiele objawów może być związanych z ciężkim przebiegiem choroby i potencjalnie śmiercią, więc kluczowe znaczenie mają wczesna diagnoza oraz odpowiedni nadzór i postępowanie przez cały okres choroby. Biorąc pod uwagę, że objawy kliniczne TSC różnią się w zależności od wieku zachorowania, stopnia zajęcia ustrojowego i ciężkości choroby, cechy kliniczne TSC mogą zmieniać się dynamicznie w przebiegu życia danej osoby [2]. Częstość zapadalności na TSC była szacowana wielokrotnie i generalnie mieści się w przedziale od 1:6000 do 1:10000 żywych urodzeń. W kompleksowym badaniu w Wielkiej Brytanii oszacowano częstość występowania na 1:5800 żywych urodzeń [3], a późniejsze badanie w Niemczech z wykorzystaniem najnowszych kryteriów diagnostyki [4] oszacowało zapadalność na 1:6760 – 13520 żywych urodzeń [5].

Główne aktualizacje wytycznych konsensusu klinicznego dotyczące diagnozy, nadzoru i postępowania w TSC zostały opublikowane w 1998 [6], 1999 [7] i 2013 roku [4, 8]. Biorąc pod uwagę, że liczne nowe badania kliniczne i ważne rejestracje nowych leków miały już miejsce lub były w toku, przewodniczący i współprzewodniczący grup roboczych zaangażowani w Konferencję Konsensusu Klinicznego TSC 2012 spotykali się przez 2 dni na Światowej Konferencji TSC 2018 zorganizowanej przez TSC Alliance we współpracy z TSC International (TSCi). Każdy obszar chorobowy TSC został oceniony przez odpowiednią grupę roboczą, aby określić, na które zalecenia znacząco wpłynęły postępy w zrozumieniu patogenezy TSC i leczenia klinicznego od 2012 roku. Do kryteriów diagnostycznych wprowadzono tylko drobne aktualizacje, ale zalecono kilka ważnych zmian do kryteriów nadzoru i postępowania, odzwierciedlających przede wszystkim lepsze zrozumienie zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych z TSC (TAND) i zatwierdzenie nowych leków na padaczkę z nowatorskimi mechanizmami działania w leczeniu TSC. W ciągu kolejnych dwóch lat odpowiednie grupy robocze miały za zadanie opracować nowe rekomendacje dla każdego z tych obszarów. Ponadto wszystkie grupy robocze w ramach *International TSC Consensus Group* zostały poproszone o dokonanie przeglądu i potwierdzenie zaleceń, które mają być kontynuowane od 2012 r., zwłaszcza o dodanie, gdy to niezbędne, wyjaśnień w celu wytłumaczenia niezamierzonych niejasności lub nieprzewidzianych przeszkód, które wystąpiły we wdrażaniu zaleceń od momentu ich powstania. Obrady grup roboczych i opracowywanie zaktualizowanych rekomendacji było kontynuowane w latach 2018-2021, a punktem kulminacyjnym było sporządzenie obecnego dokumentu. Rezultat tych wysiłków jest zawarty tutaj, jako aktualne wytyczne konsensusu dotyczące diagnozy, nadzoru i postępowania w TSC.

## Metody

W aktualizacji niniejszych wytycznych zastosowano strukturę i metody opisane dla poprzedniej aktualizacji [4, 8] z dwoma wyjątkami. Po pierwsze, zasięgnięto opinii dodatkowych ekspertów w celu zastąpienia uczestników poprzedniej aktualizacji, którzy nie byli już dostępni lub w celu uzupełnienia wiedzy specjalistycznej. Po drugie, tylko 24 osoby, w tym przewodniczący i współprzewodniczący grup roboczych, spotkały się osobiście podczas Światowej Konferencji TSC 2018 w Dallas, ponieważ aktualizacje nie musiały być tak rozległe jak zmiany w latach 1998-2013. W ciągu następnych dwóch lat współprzewodniczący grup roboczych zaangażowali członków swoich grup do przeglądu odpowiedniej literatury i do opracowania aktualizacji zaleceń w ramach swojej grupy roboczej.

10 maja 2018 r. przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury, aby przygotować się do dyskusji w dniach 25-26 lipca 2018 roku. W tym wyszukiwaniu wykorzystano te same zasady, co w poprzedniej aktualizacji [4, 8] od 2012 do 2018 roku. Dodatkowe przeglądy literatury dotyczące kluczowych pytań nieuwzględnionych przez główny przegląd zostały przeprowadzone, w razie potrzeby, przez każdą indywidualną grupę roboczą. W celu oceny mocy dowodów i wynikających z nich zaleceń zastosowano te same zasady National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Guidelines [9], co poprzednio [8] (tab. 1).

Zalecenia dotyczące nadzoru i postępowania Międzynarodowej Grupy ds. Konsensusu TSC 2021 są podzielone na dwie części: (1) zalecenia mające zastosowanie w momencie postawienia pierwszego rozpoznania oraz (2) zalecenia dotyczące późniejszej opieki zdrowotnej. W tym podejściu istnieją pewne pokrywające się elementy, ponieważ niektóre odchylenia wykryte podczas wstępnego rozpoznania mogą wymagać natychmiastowej interwencji, dodatkowych badań lub skierowania do specjalisty. Z konieczności, dyskusja w niniejszym opracowaniu ogranicza się do najistotniejszych i najbardziej aktualnych zagadnień, które różnią się lub uległy zmianie od 2013 roku.

**Tabela 1**

Kategorie i opisy zaleceń

Kategoria	Opis	Dowody potwierdzające
1	Na podstawie dowodów wysokiego poziomu, istnieje jednolity konsensus, że interwencja jest odpowiednia	Przynajmniej jedno przekonujące badanie klasy I LUB co najmniej dwa przekonujące i spójne badania klasy II LUB co najmniej trzy przekonujące i spójne badania klasy III
2A	Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus, że interwencja jest odpowiednia	Co najmniej jedno przekonujące badanie klasy II LUB co najmniej dwa przekonujące i spójne badania klasy III
2B	Na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus, że interwencja jest odpowiednia	Co najmniej jedno przekonujące badanie klasy III LUB co najmniej dwa przekonujące i spójne badania klasy IV
3	Na podstawie dowodów dowolnego poziomu, nie można osiągnąć konsensusu co do właściwej interwencji	Badania klasy I-IV, które są sprzeczne lub niewystarczające do sformułowania konsensusu

Definicje klas dla dowodów potwierdzających

**Klasa I:** dowody dostarczone przez prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zamaskowaną oceną wyników, w reprezentatywnej populacji.

**Klasa II:** dowody dostarczone przez prospektywne badanie kohortowe z dopasowaną grupą w reprezentatywnej populacji z zamaskowaną oceną wyników.

**Klasa III:** dowody dostarczone przez wszystkie inne badania kontrolowane (w tym dobrze zdefiniowane grupy kontrolne nie leczone lub pacjenci służący jako własna grupa kontrolna) w reprezentatywnej populacji, gdzie ocena wyników jest niezależna od leczenia pacjenta.

**Klasa IV:** dowody uzyskane na podstawie niekontrolowanych badań, serii przypadków, opisów przypadków lub opinii ekspertów.

**AKTUALIZACJA KRYTERIÓW DIAGNOSTYCZNYCH**

**Genetyczne kryteria diagnostyczne**

Międzynarodowa Grupa ds. Konsensusu Klinicznego TSC potwierdza znaczenie niezależnych genetycznych kryteriów diagnostycznych i klinicznych kryteriów diagnostycznych [4]. Identyfikacja patogennego wariantu w TSC1 lub TSC2 jest wystarczająca do rozpoznania lub prognozowania TSC, niezależnie od wyników klinicznych. Jest to ważne, ponieważ wiadomo, iż objawy TSC pojawiają się z czasem w różnym wieku [10, 11]. Diagnostyka genetyczna TSC przed spełnieniem przez daną osobę kryteriów klinicznych dla TSC jest korzystna, aby zapewnić chorym poddanie się niezbędnej obserwacji w celu jak najwcześniejszego wykrycia objawów TSC i uzyskania optymalnych wyników klinicznych.

Określenie patogenności wariantów genetycznych TSC1 lub TSC2 powinno być zgodne ze standardami i wytycznymi American College of Medical Genetics (ACMG) dotyczącymi interpretacji wariantów sekwencji [12], obecnie powszechnie przyjętych jako standard międzynarodowy. Zasadniczo, wariant „patogenny” to taki, który wyraźnie uniemożliwia syntezę białka i/lub dezaktywuje funkcję białek TSC1 lub TSC2 (np. wariant typu nonsens, przesunięcia ramki odczytu, duże delecje genomowe) lub jest to wariant typu missense (mutacja powodująca zmianę aminokwasową), którego wpływ na funkcję białka został ustalony na podstawie oceny funkcjonalnej [13-16].

Warianty TSC1 i TSC2, których wpływ na syntezę lub funkcję białek jest mniej pewny, nie są zdecydowanie patogene i nie są uważane za diagnostyczne, chyba że będą poparte dodatkowymi kryteriami patogenności ACMG [12]. Wiele zidentyfikowanych do tej pory wariantów patogennych zostało starannie opracowanych ([www.lovd.nl/TSC1](http://www.lovd.nl/TSC1), [www.lovd.nl/TSC2](http://www.lovd.nl/TSC2)), ale należy zauważyć, że nadal są identyfikowane nowe patogene warianty w TSC1 lub TSC2, ponieważ badania genetyczne są coraz częściej dostępne i wykorzystywane. Jeśli znany jest patogenny wariant u chorego krewnego, ukierunkowane badania dla znanych wariantów rodzinnych mają bardzo wysoką wartość predykcyjną dla członków rodziny.

U 10-15% pacjentów z TSC spełniających kliniczne kryteria diagnostyczne nie stwierdza się mutacji zidentyfikowanych za pomocą konwencjonalnych testów genetycznych [17]. Dlatego też brak identyfikacji patogennego wariantu w TSC1 lub TSC2 nie wyklucza rozpoznania TSC. Metody o dużej głębokości odczytu w sekwencjonowaniu następnej generacji (*next generation sequencing* – NGS) wykrywają obecność mutacji o niskim odsetku mozaikowości u niektórych osób z klinicznymi objawami TSC, u których standardowe badania NGS lub badania przed NGS okazały się prawidłowe [17]. Identyfikacja intronowych mutacji w miejscu splicingu jest również istotna jako potencjalna przyczyna TSC [17]. Chociaż u osób z mozaikowością może wystąpić mniejsza liczba objawów TSC, potrafi się u nich rozwinąć każdy objaw choroby, a chorzy mogą przekazać pełnoobjawową chorobę swemu potomstwu [18], dlatego też uzasadnione jest prowadzenie starannego nadzoru i poradnictwa genetycznego [19].

### **Kliniczne kryteria diagnostyczne**

Kliniczne kryteria diagnostyczne ustalone podczas Konferencji Konsensusu w 2012 roku [4] zostały poddane analizie przez każdą grupę roboczą, która następnie rekomendowała, czy należy zachować, zmienić, dodać lub usunąć określone duże i małe kryteria (większe i mniejsze). Nowe kliniczne kryteria diagnostyczne mają tylko dwie zmiany w stosunku do poprzedniej wersji i obejmują obecnie jedenaście kryteriów dużych i siedem kryteriów małych (tab. 2). Poprzednie główne kliniczne kryterium diagnostyczne „dysplazje korowe” zostało uznane za zbyt niespecyficzne w praktyce i potencjalnie mylące dla klinicystów, biorąc pod uwagę, że TSC jest jedną z kilku przyczyn ogniskowych dysplazji korowych. Nowe kryterium to "liczne guzki korowe i/lub promieniste linie migracyjne", co jest bardziej specyficzne dla TSC.

Grupa robocza ds. dermatologii i stomatologii zaleciła ponowne dodanie mniejszego kryterium diagnostycznego – „sklerotyczne zmiany kostne”. Sklerotyczne torbiele kostne zostały wyeliminowane w 2012 roku jako kryterium mniejsze. Jednak w ciągu ostatnich lat członkowie grupy roboczej zaobserwowali zwiększone i nieuzasadnione obawy specjalistów świadczących opiekę medyczną, dotyczące możliwości wystąpienia przerzutów nowotworowych. Sklerotyczne zmiany kostne są powszechnie obserwowane u osób z TSC, podczas wykonywania tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej w ramach nadzoru w kierunku ewentualnej limfangioleiomiomatozy (LAM) lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej w ramach nadzoru w kierunku naczyńniakomięśniakotłuszczaka (angiomyolipoma) nerek [20, 21]. Te zmiany kostne są częste i stosunkowo specyficzne dla TSC [22]. Ważne jest, aby klinicyści zrozumieli, że zmiany te nie są zaskakujące w TSC, rzadko wymagają interwencji i nie powinny wzbudzać niepotrzebnego niepokoju o możliwość wystąpienia nowotworu.

**Tabela 2**

Kryteria diagnostyczne

Kryteria duże	Kryteria małe
Znamiona bezbarwne ( $\geq 3$ ; średnica co najmniej 5mm)	Zmiany skórne typu confetti
Naczyniakowłókniaki ( $\geq 3$ ) Płaskie włókniaki czoła	Mnogie ubytki szkliwa ( $\geq 3$ )
Włókniaki paciorkowate ( $\geq 2$ )	Włókniaki dziąseł ( $\geq 2$ )
Ogniska skóry szagrynowej	Zmiany w siatkówce oka
Mnogie hamartoma siatkówki	Mnogie torbiele nerek
Liczne guzki korowe i/lub promieniste linie migracyjne	Hamartoma o pozanerkowej lokalizacji
Guzki podwyściółkowe mózgu ( $\geq 2$ )	Sklerotyczne zmiany kostne
Gwiaździk podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy	
Mięśniak prążkowanokomórkowy serca	
Limfangioleiomiomatoza płuc (LAM)**	
Naczyniakomięśniakotłuszczaki ( $\geq 2$ )**	

**Definitywne TSC:** 2 cechy główne lub 1 cecha główna z 2 cechami drugorzędnymi**Możliwe TSC:** albo 1 cecha główna albo  $\geq 2$  cechy drugorzędne

\* obejmuje guzki i promieniste linie migracyjne w istocie białej mózgu

\*\* kombinacja dwóch głównych cech klinicznych LAM i naczyniakomięśniakotłuszczaki bez innych cech nie spełnia kryteriów rozpoznania definitywnego

**Diagnoza genetyczna:** Wariant patogenetyczny\* w TSC1 lub TSC2 jest diagnostyczny dla TSC\*Większość wariantów powodujących TSC to warianty sekwencji, które wyraźnie uniemożliwiają wytwarzanie białka TSC1 lub TSC2. Niektóre warianty zgodne z produkcją białka (np. niektóre zmiany typu *missense*) są dobrze ustalone jako powodujące chorobę. Inne typy wariantów powinny być rozważane z ostrożnością.**ZALECENIA DOTYCZĄCE NADZORU I POSTĘPOWANIA Z OSOBAMI Z NOWO PODEJRZEWANYM LUB NOWO ROZPOZNANYM TSC**

Zalecenia podsumowano w tabeli 3. Siła każdego z poniższych zaleceń to Kategoria 3, chyba że określono inaczej.

**Genetyka**

U wszystkich osób należy przeprowadzić wywiad rodzinny w trzech pokoleniach, aby ustalić, czy inni członkowie rodziny są narażeni na ryzyko wystąpienia choroby. Badania genetyczne są zalecane dla celów poradnictwa genetycznego lub gdy podejrzewa się lub kwestionuje rozpoznanie TSC, ale nie można go klinicznie potwierdzić (Kategoria 1).

**Tabela 3**

Zalecenia dotyczące nadzoru i postępowania z osobami z nowo rozpoznanym lub podejrzanym TSC

Układ narządów lub obszar specjalizacji	Zalecenia
<b>Genetyka</b>	Uzyskać wywiad rodzinny w trzech pokoleniach, aby ustalić, czy inni członkowie rodziny są narażeni na ryzyko TSC
	Zaproponować badania genetyczne w ramach poradnictwa rodzinnego lub gdy diagnoza TSC jest wątpliwa, ale nie można jej potwierdzić klinicznie
<b>Mózg</b>	Wykonać obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu w celu oceny pod kątem obecności guzów, guzków podwysięciółkowych (SEN), defektów wynikających z migracji neuronów, a także gwiazdziaków podwysięciółkowych olbrzymiokomórkowych (SEGA)
	W okresie niemowlęcym należy uczyć rodziców, jak rozpoznawać skurcze niemowlęce i napady ogniskowe, nawet jeśli nie wystąpiły w momencie pierwszego rozpoznania
	Wykonać rutynowy elektroencefalogram (EEG) podczas czuwania i snu. Jeśli wynik jest nieprawidłowy, zwłaszcza jeśli obecne są również cechy TAND, należy wykonać 8-24-godzinny zapis EEG w celu oceny aktywności napadów
<b>TAND</b>	Przeprowadzić kompleksową ocenę pod kątem zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych z TSC (TAND) na wszystkich poziomach potencjalnych objawów TAND (zob. rysunek parasola TAND, aby uzyskać szczegółowe informacje na temat poziomów)
	Skierować do odpowiednich specjalistów w celu zainicjowania interwencji opartych na dowodach w odniesieniu do potrzeb profilu TAND zidentyfikowanego powyżej
	Zapewnić rodzicom/opiekunom edukację i szkolenie na temat TAND, aby upewnić się, że rodziny wiedzą, na co zwrócić uwagę w zakresie pojawiających się objawów TAND (np. spektrum zaburzeń autystycznych, zaburzenia językowe, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, zaburzenia lękowe)
	Zapewnić rodzinom wsparcie psychologiczne i społeczne w okresie diagnozy, pogodzenia się z diagnozą TSC i TAND, oraz zapewnić strategie wspierające dobre samopoczucie opiekunów.
<b>Nerki</b>	Wykonać rezonans magnetyczny jamy brzusznej w celu oceny obecności naczyniakomięśniakotłuszczaków i torbieli nerek
	Wykonać badania w kierunku nadciśnienia tętniczego poprzez uzyskanie dokładnego pomiaru ciśnienia krwi
	Ocenić funkcję nerek poprzez oznaczenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR)
<b>Płuca</b>	Zapytać o ekspozycję na dym tytoniowy, objawy chorób tkanki łącznej, chłonnokotek i objawy płucne, takie jak duszność, kaszel i samoistna odma opłucnowa u wszystkich dorosłych pacjentów z TSC
	Wykonać tomografię komputerową klatki piersiowej u wszystkich kobiet i objawowych mężczyzn, począwszy od osób w wieku 18 lat lub starszych
	Wykonać badania czynnościowe płuc PFT i 6MWT u pacjentów z objawami torbielowatości płuc zgodnymi z LAM w przesiewowym badaniu CT klatki piersiowej.
<b>Skóra</b>	Wykonać szczegółową kliniczną kontrolę (badanie) dermatologiczną
<b>Zęby</b>	Przeprowadzić szczegółową kontrolę stomatologiczną
<b>Serce</b>	Należy rozważyć wykonanie echokardiografii płodowej w celu wykrycia osób z wysokim ryzykiem wystąpienia niewydolności serca po porodzie w przypadku rozpoznania mięśniaka prążkowanokomórkowego w badaniu prenatalnym USG
	Wykonać badanie echokardiograficzne u pacjentów pediatrycznych, zwłaszcza w wieku poniżej 3 lat
	Wykonać elektrokardiogram w każdym wieku, aby ocenić, czy nie występują zaburzenia rytmu serca

<b>Oczy</b>	Przeprowadzić pełną ocenę okulistyczną, w tym poszerzone badanie dna oka, aby ocenić siatkówkę (hamartoma astrocytarna i plamy achromatyczne) oraz ograniczenia pola widzenia
-------------	---

## **Mózg**

Wszystkie osoby z podejrzeniem TSC, niezależnie od wieku, powinny być poddane badaniu rezonansem magnetycznym (MRI) mózgu w celu sprawdzenia obecności guzków korowych lub podkorowych, innych rodzajów defektów wynikających z migracji neuronów, a także guzków podwyściółkowych (*subependymal nodule* – SEN) i gwiazdziaków podwyściółkowych olbrzymiokomórkowych (*subependymal giant cell astrocytoma* – SEGA). Jeśli MRI nie jest dostępny lub nie może być wykonany, można zastosować tomografię komputerową (CT) lub USG głowy (u noworodków lub niemowląt, gdy ciemniczka są otwarte), chociaż te badania często nie wykrywają wszystkich nieprawidłowości ujawnionych w MRI [23, 24]. (Kategoria 1).

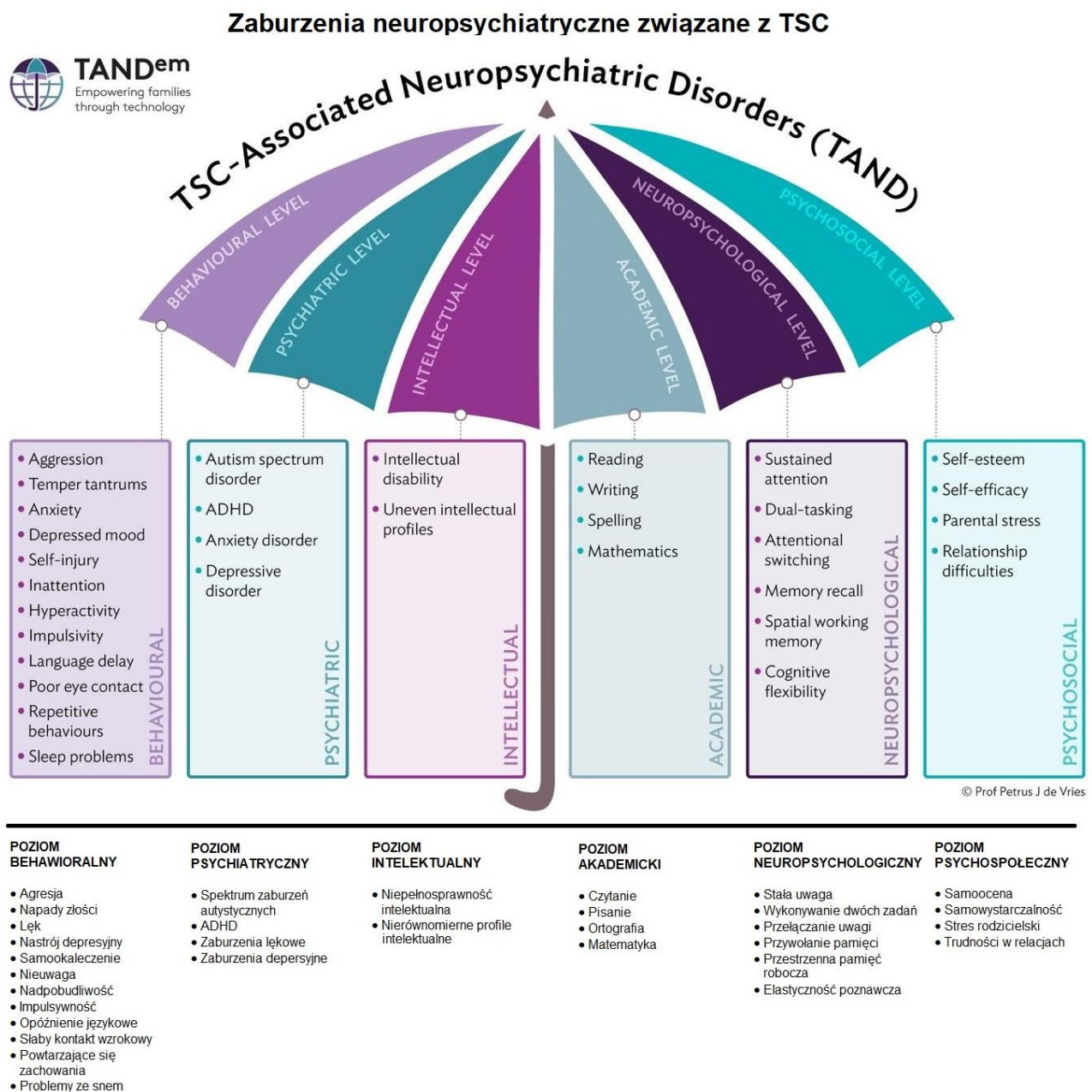
Ostatnio zwraca się uwagę na odkładanie się gadolinu w mózgu [25], chociaż nowsze makrocykliczne środki gadolinowe zmniejszają ryzyko odkładania się w porównaniu ze starszymi liniowymi środkami gadolinowymi [26, 27], a długoterminowe implikacje kliniczne nie są znane [25, 28]. Chociaż gadolin może być używany do lepszego uwidocznienia SEGA, w świetle konieczności powtarzania skanów w dzieciństwie oraz potencjalnych skutków ubocznych stosowania środków kontrastowych, w połączeniu z sekwencjami obrazowania bez kontrastu, które są wystarczające do badań przesiewowych w kierunku SEGA, zalecamy unikanie ich do czasu pojawienia się rosnącej zmiany lub klinicznego podejrzenia SEGA. W tej drugiej sytuacji gadolin może lepiej określić wielkość, charakterystykę i brzeży zmiany oraz pobliskie struktury anatomiczne, które mogą być istotne przy podejmowaniu decyzji oraz planowaniu i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie.

Napady ogniskowe i skurcze padaczkowe występują u większości (63-78%) niemowląt z TSC, a opiekunowie powinni być uczeni, jak je rozpoznawać, nawet jeśli nie występują w momencie diagnozy [10]. Pomocnym źródłem informacji jest Infantile Spasms Action Network (<https://infantilespasms.org/what-can-it-look-like/>). Ponadto, w momencie postawienia diagnozy dzieci z TSC powinny być poddawane rutynowemu podstawowemu badaniu elektroencefalograficznemu (EEG), w razie potrzeby przedłużonemu, aby objąć zarówno fazy czuwania, jak i snu, nawet jeśli pacjent nigdy wcześniej nie zgłaszał klinicznych napadów lub skurczów padaczkowych. Jeśli podejrzewa się występowanie skurczów padaczkowych lub napadów ogniskowych, ale nie można ich potwierdzić klinicznie lub gdy podstawowe badanie EEG ujawnia nieprawidłowości, które są niespecyficzne, pacjent powinien mieć wykonane 8- do 24-godzinne badanie video EEG, obejmujące sen, które może wykryć napady elektrograficzne lub międzynapadowe wyładowania padaczkowe, które, jak wykazano, są silnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia padaczki w przyszłości [29, 30]. Wczesne rozpoznanie i kontrola napadów są wysoce skorelowane z poprawą wyników rozwojowych i neurologicznych [31-33], a leczenie wyprzedzające wigabatryną przed wystąpieniem napadów klinicznych może przynieść dodatkowe korzyści w postaci zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia napadów u niemowląt z grupy ryzyka z rozpoznaniem TSC i aktywnością padaczkową w zapisie EEG [34]. Jednakże, leczenie wyprzedzające z zastosowaniem wigabatryny może nie być w stanie poprawić wyników rozwojowych i neurologicznych w stosunku do wyników osiąganych tylko dzięki wczesnemu rozpoznaniu i kontroli napadów klinicznych [34, 35]. (Kategoria 2A).

Dzieci z TSC powinny być początkowo kierowane do neurologa dziecięcego z doświadczeniem w zakresie padaczki związanej z TSC. Podobnie, dorośli z TSC powinni być oceniani przez neurologa specjalizującego się w padaczce u dorosłych związanej z TSC. W razie potrzeby lub preferencji, dalsze postępowanie może być następnie skoordynowane z pediatrą lub neurologiem ogólnym (np. w regionach lub krajach o ograniczonym dostępie do specjalistów w dziedzinie padaczki lub TSC).

## Zaburzenia neuropsychiatryczne związane z TSC (TSC-associated neuropsychiatric disorders – TAND)

Termin „TAND” oraz związana z nim terminologia został wprowadzony w 2013 roku [8] i szybko zaakceptowany jako termin parasolowy, obejmujący wzajemnie powiązane manifestacje neuropsychiatryczne częste w przebiegu TSC, w tym trudności i zaburzenia behawioralne, psychiatryczne, intelektualne, akademickie, neuropsychologiczne i psychospołeczne [rysunek 1]. Zaburzenia TAND są powszechne i często stanowią najbardziej dotkliwy aspekt TSC, a jednocześnie najmniej podatny na leczenie i kontrolowanie przez istniejące terapie [36]. Lista kontrolna TAND (wersja dla wszystkich grup wiekowych, TAND-L) została opracowana w 2015 roku [37, 38] jako narzędzie przesiewowe do rozpoznawania problemów neuropsychiatrycznych u osób w każdym wieku poprzez zachęcanie i kierowanie rozmowy między osobami lub opiekunami a pracownikiem służby zdrowia. Lista kontrolna TAND jest dostępna bezpłatnie i można ją pobrać w 19 językach (<https://tandconsortium.org/checklists/>).



Rysunek 1. Spektrum poziomów i cech TAND w TSC. Dzięki uprzejmości: Petrus de Vries, Anna Jansen i Stephanie Vanclooster w imieniu Międzynarodowego Konsorcjum TAND (<https://tandconsortium.org/about/>)



W momencie diagnozy, wszyscy pacjenci powinni otrzymać kompleksową ocenę objawów TAND, aby zidentyfikować obszary wymagające natychmiastowej lub wczesnej interwencji [37] (Kategoria 1). Pacjenci powinni być kierowani do odpowiednich specjalistów w celu rozpoczęcia interwencji opartych na dowodach naukowych w odniesieniu do wszelkich zidentyfikowanych trudności lub zaburzeń (Kategoria 1), a rodzice lub opiekunowie dzieci i dorosłych wymagających opieki powinni być edukowani na temat TAND, aby upewnić się, że rodziny wiedzą, na co zwrócić uwagę w zakresie potencjalnie pojawiających się objawów TAND [37, 39] (Kategoria 2A). Członkowie rodziny mogą również potrzebować wsparcia psychologicznego i społecznego w momencie rozpoznania TSC i TAND, dlatego należy wdrożyć strategie wspierające opiekunów [40, 41] (Kategoria 2B).

## Nerki

W momencie postawienia diagnozy należy wykonać badania obrazowe jamy brzusznej niezależnie od wieku. MRI jest preferowaną metodą oceny naczyniakomięśniakotłuszczaka, ponieważ 25-30% z nich mogą być ubogimi w tłuszcz [42] i zostać przeoczonymi podczas badania USG jamy brzusznej [43]. W przypadku, gdy badanie MRI nie jest możliwe, kolejną preferowaną metodą badania jamy brzusznej jest tomografia komputerowa (CT). Podanie dożylnie kontrastu może pomóc w identyfikacji torbieli nerek i ubogiego w tłuszcz naczyniakomięśniakotłuszczaka w tomografii jamy brzusznej i jest prawdopodobnie mniej szkodliwe niż się wcześniej obawiano [44], zwłaszcza u chorych z prawidłową czynnością nerek ( $GFR > 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) [45, 46].

MRI mózgu i jamy brzusznej można skoordynować, ograniczając w ten sposób konieczność wielokrotnego znieczulania, jeśli jest ono konieczne do skutecznego wykonania MRI. Rezonans jamy brzusznej może również uwidoczniać tętniaki aorty lub pozanerkowe hamartoma wątroby, guzy neuroendokryne trzustki i innych narządów jamy brzusznej, które również mogą występować u osób z TSC [47]. Poza badaniami obrazowymi ważna jest dokładna ocena ciśnienia tętniczego ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia wtórnego nadciśnienia tętniczego [48, 49]. Aby ocenić czynność nerek w momencie rozpoznania, należy wykonać badania krwi w celu obliczenia wskaźnika filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate* – GFR) za pomocą stężenia kreatyniny lub cystatyny C dla dorosłych [50, 51] lub dzieci [52, 53]. Pacjenci z obniżoną masą mięśniową z jakiegokolwiek powodu, w tym znaczne opóźnienia rozwojowe, mogą mieć nieprawidłowo zwiększony szacunkowy GFR, jeśli stosuje się równanie z wartością kreatyniny. W takich sytuacjach do dokładniejszej oceny GFR może być użyty pomiar stężenia cystatyny C w surowicy [52, 54]. (Kategoria 1)

## Płuca

Ocena kliniczna w kierunku LAM i tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT) klatki piersiowej powinny być wykonane u wszystkich kobiet i objawowych mężczyzn w wieku 18 lat lub starszych. W miarę możliwości zaleca się stosowanie protokołów akwizycji CT o ultraniskiej dawce w celu ograniczenia ekspozycji na promieniowanie [55]. Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości nie jest konieczna do rozpoznania torbieli charakterystycznych dla LAM, ale może być przydatna do różnicowania nieprawidłowości, takich jak wysięki opłucnowe/chłonkotok opłucnowy lub niedodma [56]. Przeformatowane obrazy o minimalnej intensywności projekcji (MiniIP) [57] mogą być również użyte do lepszej identyfikacji bardzo małych torbieli.

Kluczowe elementy wywiadu obejmują informacje o chorobach płuc występujących w rodzinie, narażeniu zawodowym i środowiskowym, paleniu tytoniu, cechach chorób tkanki łącznej, duszności przy wysiłku, kaszlu, krwiopłuciu, bólu w klatce piersiowej i odmie opłucnowej. Początkowe badania czynnościowe płuc (*pulmonary function tests* – PFT), w tym spirometria przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, ocena objętości płuc i pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla oraz test sześciominutowego marszu (*six-minute walk test* – 6MWT) powinny być wykonane u osób z torbielami płucnymi odpowiadającymi LAM w przesiewowym badaniu CT. Chociaż w badaniach przekrojowych naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonna D (*vascular endothelial growth factor-D* – VEGF-D) w surowicy ma doskonałą pozytywną i umiarkowaną negatywną wartość predykcyjną dla obecności LAM u kobiet z TSC [58-60], nie zostało ono przebadane prospektywnie jako narzędzie przesiewowe

sygnalizujące potrzebę wykonania CT i nie może być jeszcze rutynowo zalecane do tego celu. (Kategoria 2A).

Wielogniskowa mikroguzkowa hiperplazja pneumocytów (*multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia* – MMPH) odnosi się do łagodnej, guzkowej proliferacji pneumocytów typu II, która występuje zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet z TSC [61]. Radiologicznie MMPH objawia się jako liczne, często rozproszone, odrębne, lite i szkliste guzki, zwykle mieszczące się w zakresie średnicy 2-14 mm, bez spójnego rozmieszczenia centralnego/obwodowego lub koniuszkowego/podstawnego [62]. Biorąc pod uwagę, że MMPH jest rzadko obserwowana u pacjentów ze sporadyczną LAM, a guzki nie będące MMPH są często radiologicznie nie do odróżnienia od MMPH, panel zaleca, aby rozpoznanie radiologiczne MMPH nie było kryterium diagnostycznym dla TSC. Nie zaleca się wykonywania biopsji guzków w płucach dla ustalenia rozpoznania TSC.

## **Skóra**

U wszystkich pacjentów w momencie postawienia diagnozy jest zalecana kompleksowa ocena dermatologiczna przez doświadczonego specjalistę. Lampa Wooda jest pomocna w wykrywaniu plam hipomelanotycznych. Zaleca się wcześniejsze poinformowanie pacjenta o oczekiwaniach i możliwościach leczenia. Zaleca się ochronę przeciwsłoneczną, zarówno dla dorosłych, jak i dla dzieci, biorąc pod uwagę światłoczułość plam hipomelanotycznych i obecność mutacji podobnych z mutacjami wywołanymi przez promieniowanie UV w naczyniakówłóknikach [63]. Interwencja z użyciem inhibitorów mTOR, laserów pulsacyjnych lub ablacyjnych, albo wycięcie chirurgiczne może być wskazane w przypadku dużych lub szpecących zmian oraz w przypadku zmian skłonnych do krwawienia albo też będących źródłem bólu [64].

## **Zęby**

W przypadku nowo zdiagnozowanych niemowląt zaleca się przeprowadzenie podstawowej oceny jamy ustnej i nawiązanie współpracy z lekarzem stomatologiem w momencie wyrzynania się pierwszego zęba lub nie później niż w 12. miesiącu życia. Jeśli ocena jamy ustnej nie została przeprowadzona, zaleca się przeprowadzenie jej w momencie postawienia diagnozy. Prosta technika polegająca na użyciu roztworu ujawniającego może pomóc lekarzowi w bardziej efektywnym ujawnieniu wgłębień w szkliwie [65-67]. Zmiany pojedyncze (wewnątrzustne włókniki lub ubytki w szkliwie) mogą występować w populacji ogólnej. Jeśli lekarz stwierdzi liczne zmiany, rozsądne byłoby przeprowadzenie badań przesiewowych w kierunku innych zmian związanych z TSC. (Kategoria 2B).

## **Serce**

W momencie rozpoznania wszyscy pacjenci powinni mieć wykonaną ocenę serca odpowiednią do wieku [68]. U dzieci, zwłaszcza młodszych niż 3 lata, należy wykonać echokardiogram i 12-15 odprowadzeniowy elektrokardiogram (EKG) w celu oceny występowania odpowiednio mięśniaka prążkowanokomórkowego i arytmii. U osób z mięśniakiem prążkowanokomórkowym rozpoznanym w prenatalnym badaniu ultrasonograficznym, może być przydatny echokardiogram płodowy w celu wykrycia pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia niewydolności serca po porodzie. (Kategoria 1).

W przypadku braku objawów kardiologicznych lub niepokojących informacji z wywiadu, echokardiogram u dorosłych nie jest konieczny, ale ponieważ wady w układzie bodźco-przewodzącym serca mogą być nadal obecne i mogą wpływać na wybór i dawkowanie leków [68], nadal zaleca się wykonanie podstawowego EKG. (Kategoria 2A)

## **Oczy**

U wszystkich osób z rozpoznaniem TSC jest zalecana podstawowa ocena okulistyczna, w tym badanie dna oka, w celu wykrycia hamartoma astrocytarnej siatkówki i plam achromatycznych siatkówki. Przypadki hamartoma astrocytarnej siatkówki są obserwowane u 30-50% pacjentów z TSC, w 43% są obustronne, a w 40% mnogie. Zmiany te lokalizują się najczęściej w biegunie tylnym, wzdłuż arkad naczyniowych i w sąsiedztwie nerwu wzrokowego [69]. (Kategoria 1).

## Inne

Chociaż tętniaki naczyniowe, polipy przewodu pokarmowego, torbiele kostne i różne endokrynopatie mogą być związane z TSC [20, 70], nie ma wystarczających dowodów na poparcie rutynowej kontroli w momencie rozpoznania, chyba że występują objawy kliniczne lub inne niepokojące informacje z wywiadu, które uzasadniają przeprowadzenie szczegółowych badań.

## ZALECENIA DOTYCZĄCE STAŁEGO NADZORU I POSTĘPOWANIA U OSÓB, U KTÓRYCH WCZEŚNIEJ ROZPOZNANO TSC

Zalecenia podsumowano w tabeli 4. Siła każdego z poniższych zaleceń należy do Kategorii 3, chyba że określono inaczej.

**Tabela 4**

Zalecenia dotyczące stałego nadzoru i postępowania u osób, u których wcześniej rozpoznano TSC

Układ narządów lub obszar specjalizacji	Zalecenia
Genetyka	Zaproponować badania genetyczne i poradnictwo rodzinne, jeśli wcześniej tego nie robiono
Mózg	<p>Wykonać rezonans magnetyczny mózgu co 1-3 lata u bezobjawowych pacjentów z TSC w wieku poniżej 25 lat w celu monitorowania, czy nie pojawiły się nowe gwiazdki podwyściółkowe olbrzymiokomórkowe (SEGA). Pacjenci z dużym lub rosnącym SEGA, lub z SEGA powodującym powiększenie komór mózgowych, którzy są bezobjawowi, powinni częściej poddawać się badaniom MRI, a pacjenci i ich rodziny powinni być edukowani w zakresie możliwości wystąpienia nowych objawów. Pacjenci z bezobjawowym SEGA w dzieciństwie nadal powinni być okresowo badani w wieku dorosłym, aby upewnić się, że nie nastąpił wzrost</p> <p>W ostrych objawach SEGA należy wykonać resekcję chirurgiczną. Konieczne może być również odprowadzenie płynu mózgowo-rdzeniowego (<i>shunt</i>). W przypadku rosnącego, ale bezobjawowego SEGA może być stosowana chirurgiczna resekcja lub leczenie farmakologiczne substancjami celującymi w kompleks rapamycyny – inhibitorami mTOR. W przypadku dużych guzów, jeśli pozwala na to stan kliniczny, leczenie neoadjuwantowe inhibitorami mTOR może ułatwić przeprowadzenie operacji. Minimalnie inwazyjne techniki chirurgiczne mogą zwiększyć bezpieczeństwo chirurgiczne u wybranych pacjentów. Przy ustalaniu najlepszej opcji leczenia, w procesie podejmowania decyzji należy uwzględnić ryzyka powikłań, skutków niepożądanych, kosztów, czasu trwania leczenia i potencjalny wpływ na choroby współistniejące związane z TSC</p> <p>Rutynowe badanie EEG u bezobjawowych niemowląt z TSC należy wykonywać co 6 tygodni do 12 miesiąca życia i co 3 miesiące do 24 miesiąca życia, ponieważ nieprawidłowy zapis EEG często poprzedza wystąpienie napadów klinicznych</p> <p>Wykonać rutynowe badanie EEG u osób ze stwierdzoną aktywnością napadową lub z jej podejrzeniem. Częstość rutynowych badań EEG powinna zależeć od potrzeb klinicznych, a nie od konkretnego, zdefiniowanego odstępu czasu. Przedłużone EEG wideo, 24-godzinne lub dłuższe, jest wskazane, gdy występowanie napadów nie jest jasne lub gdy występują niewyjaśnione zaburzenia snu, zmiany zachowania lub inne zmiany funkcji poznawczych lub neurologicznych</p> <p>Wigabatryna jest zalecaną terapią pierwszego rzutu w przypadku skurczów niemowlęcych. Jeśli leczenie pełną dawką wigabatryny przez 2 tygodnie nie spowodowało poprawy stanu klinicznego i EEG, można zastosować hormon adrenokortykotropowy (ACTH), syntetyczny ACTH lub prednizolon</p>

	<p>W przeciwieństwie do napadów u dzieci, wybór leków przeciwpadaczkowych w innych rodzajach napadów w TSC powinien być taki sam jak w innych padaczkach. Ewerolimus i konkretny preparat kannabidiolu są zatwierdzone przez organy regulacyjne do leczenia napadów związanych z TSC. Nie ma danych porównawczych dotyczących skuteczności, które wskazywałyby na przewagę leków przeciwpadaczkowych, ewerolimusu, kannabidiolu, lub terapii dietetycznych w stosunku do siebie nawzajem w określonych podgrupach pacjentów</p>
	<p>U pacjentów z opornym na leczenie TSC, powinno być rozważone leczenie chirurgiczne padaczki, szczególnie po niepowodzeniu terapii trzema lekami. Szczególną uwagę należy zwrócić na dzieci w młodszym wieku, u których dochodzi do regresji neurologicznej, a ocena możliwości leczenia operacyjnego powinna być dokonywana w wyspecjalizowanych ośrodkach leczenia padaczki z doświadczeniem i wiedzą na temat TSC</p>
<b>TAND</b>	<p>Przeprowadzać coroczne badania przesiewowe w kierunku TAND stosując zatwierdzone narzędzia przesiewowe, takie jak lista kontrolna TAND (<a href="https://tandconsortium.org/checklists/">https://tandconsortium.org/checklists/</a>). Badanie należy wykonywać częściej, jeśli jest to wskazane klinicznie. W przypadku stwierdzenia problemów podczas badań przesiewowych, pacjent powinien zostać skierowany do oceny przez odpowiednich specjalistów w celu zdiagnozowania i leczenia adekwatnych objawów TAND</p>
	<p>Przeprowadzać kompleksową formalną ocenę TAND na wszystkich poziomach TAND (patrz rysunek parasola TAND) w kluczowych punktach czasowych rozwoju: niemowlęctwo (0-3 r.ż.), wiek przedszkolny (3-6 r.ż.), wczesna szkoła podstawowa (6-9 r.ż.), dorastanie (12-16 r.ż.), wczesna dorosłość (18-25 r.ż.), a następnie w zależności od potrzeb</p>
	<p>Skierować do odpowiednich specjalistów w celu leczenia/interwencji odpowiednich objawów TAND. Interwencje powinny być dostosowane do profilu TAND każdej osoby i być oparte na parametrach wynikających z wytycznych/praktyk dla poszczególnych objawów (np. spektrum zaburzeń autystycznych, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, zaburzenia lękowe)</p>
	<p>Dążyć do wczesnego rozpoznawania objawów TAND i wczesnej interwencji</p>
	<p>Wiele osób z TSC ma trudności w nauce. Dlatego zawsze należy rozważyć potrzebę indywidualnego toku nauczania</p>
	<p>Nagła i niespodziewana zmiana w zachowaniu powinna skłonić do oceny fizycznej w celu sprawdzenia potencjalnych przyczyn medycznych (np. SEGA, napady drgawkowe, choroby nerek, leki)</p>
	<p>Zapewnić rodzinom i opiekunom wsparcie psychologiczne i społeczne oraz wdrożyć strategie wspierające dobre samopoczucie opiekunów. Kontynuować edukację i szkolenia rodziców/opiekunów na temat TAND, aby rodziny wiedziały, na co zwracać uwagę podczas pojawiających się objawów TAND w całym okresie życia</p>
<b>Nerki</b>	<p>Wykonać rezonans magnetyczny jamy brzusznej w celu oceny progresji naczyniakomięśniakotłuszczaków i torbieli nerek co 1-3 lata w całym okresie życia pacjenta</p>
	<p>Sprawdzić funkcję nerek łącznie z oznaczeniem wskaźnika filtracji kłębuszkowej, oceną białkomoczu oraz ciśnienie krwi co najmniej raz w roku</p>
	<p>W przypadku naczyniakomięśniakotłuszczaków z ostrym krwotokiem, leczeniem pierwszego rzutu jest embolizacja, a następnie podawanie kortykosteroidów. Należy unikać nefrektomii. W przypadku bezobjawowych rosnących naczyniakomięśniakotłuszczaków o średnicy ponad 3cm, zalecaną terapią pierwszego rzutu jest leczenie inhibitorem mTOR. Akceptowalną terapią drugiego rzutu w przypadku bezobjawowych naczyniakomięśniakotłuszczaków jest selektywna embolizacja lub resekcja oszczędzająca nerki</p>

<b>Płuca</b>	Podczas każdej wizyty zapytać o palenie tytoniu, ekspozycję na dym tytoniowy, objawy chorób tkanki łącznej, chłonnokotki i objawy płucne, takie jak duszność, kaszel i samoistna odma opłucnowa u wszystkich dorosłych pacjentów
	W przypadku dorosłych kobiet z negatywnym wynikiem przesiewowej tomografii komputerowej klatki piersiowej, które pozostają bezobjawowe, powtarzać badania przesiewowe na obecność LAM co 5-7 lat aż do menopauzy
	Dla pacjentów z dowodami na torbielowatość płuc zgodną z LAM na przesiewowej tomografii komputerowej klatki piersiowej, częstotliwość badań kontrolnych powinna być ustalana w zależności od indywidualnych okoliczności, takich jak obecność lub brak objawów, zdolność do wykonywania wiarygodnych badań PFT, wcześniejsze stosowanie inhibitorów mTOR w innych wskazaniach do TSC, odpowiedź na leczenie (lub jej brak) lub rozwój innych powikłań płucnych
	Wykonać rutynowe seryjne monitorowanie testów czynnościowych płuc co najmniej raz w roku u pacjentów z objawami LAM w tomografii komputerowej klatki piersiowej, a częściej u pacjentów, u których choroba szybko postępuje lub którzy są monitorowani pod kątem odpowiedzi na leczenie.
	Zastosować inhibitory mTOR w leczeniu LAM u pacjentów z nieprawidłową czynnością płuc (przewidywana natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1 < 70%)), fizjologicznymi dowodami znacznego obciążenia chorobą (nieprawidłowa pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla [DLCO] (<80% lub mniejsza niż dolna granica normy [jeśli dostępna]), zatrzymaniem powietrza (objętość zalegająca (RV) > 120%), desaturacją tlenu w spoczynku lub wywołaną wysiłkiem fizycznym, szybkim spadkiem (tempo spadku FEV1 > 90 ml/rok) i problematycznym wysiękiem płynu opłucnowego
	Należy poinformować pacjentki o ryzyku związanym z ciążą i stosowaniem egzogennych estrogenów. Unikać rutynowego stosowania terapii hormonalnej lub doksycykliny w leczeniu LAM. Należy doradzić pacjentom, aby nie narażali się na wdychanie dymu tytoniowego, w tym nie używali papierosów elektronicznych
	Podać próbnie wziewne leki rozszerzające oskrzela u pacjentów z objawami świszczącego oddechu, dusznością, uciskiem w klatce piersiowej lub wadą obturacyjną w badaniu spirometrycznym, z kontynuacją stosowania u pacjentów, którzy odnoszą korzyści objawowe
	Należy rozważyć pomiar rocznego stężenia naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna D (VEGF-D) u pacjentów, którzy nie są w stanie wykonywać wiarygodnych testów czynnościowych płuc, w celu monitorowania adekwatności supresji farmakodynamicznej drogą mTOR
	Zachęcać do szczepień dostosowanych do wieku, takich jak coroczne szczepienia przeciwko grypie, inaktywowana rekombinowana szczepionka przeciwko półpaścowi oraz 13- i 23-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom. Pacjenci przyjmujący inhibitory mTOR powinni otrzymać rekombinowaną szczepionkę przeciwko ospie wietrznej niezależnie od wieku i unikać wszystkich żywych szczepionek
	Poinformować pacjentów i ich rodziny o oznakach i objawach odmy opłucnowej i doradzić im, aby szukali pomocy medycznej, jeśli doświadczą któregokolwiek z tych objawów. Zaproponować pleurodezę po pierwszym epizodzie odmy opłucnowej, bez czekania na jej nawrót. Poinformować pacjentów, że pleurodeza nie wyklucza przeszczepu płuc w przyszłości
<b>Skóra</b>	Wykonać coroczne badania skóry u dzieci z TSC. Częstotliwość oceny dermatologicznej u dorosłych zależy od objawów skórnych. Ścisły nadzór i interwencja są ogólnie zalecane w przypadku zmian skórnych związanych z TSC, które szybko zmieniają rozmiar i/lub liczbę, powodują zaburzenia funkcjonowania, ból, krwawienie lub utrudniają interakcje społeczne
	Zapewnić stałą edukację w zakresie ochrony przeciwsłonecznej

	W przypadku zmian płaskich lub minimalnie uniesionych zaleca się leczenie miejscowe inhibitorem mTOR. Obserwować poprawę zmian skórnych przez kilka miesięcy; jeśli zmiany nie ulegają poprawie lub jeśli wskazana jest wcześniejsza interwencja, należy rozważyć zastosowanie metod chirurgicznych. W przypadku zmian wypukłych należy rozważyć leczenie chirurgiczne (np. wycięcie, laser)
<b>Zęby</b>	Minimum co 6 miesięcy przeprowadzić szczegółową kontrolę stomatologiczną. Wykonać zdjęcie panoramiczne, aby ocenić rozwój zębów lub jeśli występuje asymetria, bezobjawowy obrzęk lub opóźnione/nieprawidłowe wyrzynanie się zębów. Ubytki w szkliwie mogą być leczone profilaktycznie jako terapia pierwszego rzutu (uszczelniacze, fluorki). Jeśli zawiodą środki zapobiegawcze lub gdy są inne objawy, w tym próchnicowe, albo istnieją problemy estetyczne, można podjąć leczenie za pomocą uzupełnień. Objawowe lub deformujące włókniaki jamy ustnej i zmiany kostne szczęki, jeśli są obecne, powinny być leczone poprzez chirurgiczne wycięcie lub wyłyżeczkowanie
<b>Serce</b>	Wykonać badanie echokardiograficzne co 1-3 lata u bezobjawowych pacjentów pediatrycznych do czasu udokumentowania regresji mięśniaków prążkowanokomórkowych serca. Częstsza lub bardziej zaawansowana diagnostyka może być wymagana w przypadku pacjentów objawowych
	Wykonać badanie echokardiograficzne co 3-5 lat u bezobjawowych pacjentów w każdym wieku w celu monitorowania wad w przewodnictwie serca. U pacjentów objawowych może wystąpić potrzeba częstszej oraz bardziej zaawansowanej diagnostyki, która obejmuje ambulatoryjne monitorowanie pracy serca
<b>Oczy</b>	Przeprowadzić coroczną ocenę okulistyczną dla osób z początkowymi objawami lub bez nich. Rzadkie przypadki zmian agresywnych lub powodujących utratę wzroku z powodu ich umiejscowienia w obrębie dołka środkowego siatkówki lub nerwu wzrokowego mogą wymagać interwencji. Inhibitory mTOR były stosowane z pewnym powodzeniem w leczeniu problematycznej hamartoma astrocytarnej siatkówki
	W przypadku pacjentów otrzymujących wigabatrynę istnieją szczególne obawy związane z utratą pola widzenia, która wydaje się korelować z całkowitą kumulacyjną dawką leku. Lekarze odpowiedzialni za monitorowanie dzieci przyjmujących wigabatrynę mogą zaproponować seryjne badania fundoskopowe w celu wykrycia zmian w siatkówce
<b>Inne</b>	Identyfikacja nieoczekiwanych funkcjonalnych i niefunkcjonalnych guzów neuroendokrynnych trzustki (PNET), które zostały wykryte podczas badania rezonansem magnetycznym jamy brzusznej u osób z TSC. Dalsze monitorowanie i ocena powinny być kierowane do endokrynologa

## Genetyka

Osobom z TSC i krewnym pierwszego stopnia powinny być proponowane badania i poradnictwo genetyczne, jeśli wcześniej tego nie robiono. Wszystkim osobom dotkniętym chorobą należy zaproponować ocenę kliniczną i badania genetyczne w postaci badania panelu TSC1 i TSC2. Gdy patogenny wariant zostanie zidentyfikowany u pierwszego członka rodziny, badania genetyczne należy zaproponować przynajmniej krewnym pierwszego stopnia. (Kategoria 1).

## Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (*Subependymal Giant Cell Astrocytoma – SEGA*)

Osoby z SEGA i ostrym pogorszeniem stanu zdrowia spowodowanym wodogłowie obturacyjnym lub krwotokiem nowotworowym, powinny być natychmiast poddane leczeniu chirurgicznemu. Dostępne są minimalnie inwazyjne techniki chirurgiczne, które mogą zwiększyć bezpieczeństwo operacji u wybranych chorych. W przypadku stosunkowo małych zmian mają zastosowanie resekcje endoskopowe, ale nie są one szeroko stosowane [71-73]. Laserowa śródmiąższowa terapia termiczna (*laser interstitial thermal therapy – LITT*) została opisana w raportach dotyczących indywidualnych przypadków, ale brak jest wyników długoterminowych [74, 75]. Zalecane jest wczesne leczenie, a warunkiem koniecznym do podjęcia wyważonej

decyzji i zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności pacjentów są doświadczane zespoły chirurgiczne [72, 76, 77]. W przypadku dużych guzów, może być nadal wymagane leczenie wodogłowia za pomocą drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego (*cerebrospinal fluid* – CSF), takiego jak czasowy drenaż komorowy zewnętrzny (*external ventricular drain* – EVD) lub przetoka komorowo-otrzewnowa (*ventriculo-peritoneal* – VP) [78], a jeśli stan kliniczny na to pozwala, leczenie neoadiuwantowe z zastosowaniem inhibitora mTOR może ułatwić operację poprzez obkurczenie guza, poprawę interfazy między guzem a mózgiem i zmniejszenie unaczynienia guza [79]. Zgłaszano leczenie dużych, objawowych SEGA inhibitorem mTOR zamiast niezwłocznej operacji [80] lub w celu złagodzenia wodogłowia obstrukcyjnego spowodowanego przez SEGA [81]. Leczenie inhibitorem mTOR jest jednak zalecane przede wszystkim u osób z bezobjawowymi, rosnącymi lub dużymi SEGA, z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami (m.in. bezobjawową wentrikulomegalią) oraz u osób, które nie są kandydatami do operacji lub wolą leczenie medyczne od operacyjnego [82]. Inhibitor mTOR może być również preferowany ze względu na potencjalne korzyści w leczeniu dodatkowych objawów TSC, które często współistnieją u pacjentów z SEGA, takich jak padaczka lekooporna [83] lub naczyniakomięśniakottuszcak nerki [84]. W dobrze zaprojektowanych badaniach wykazano długotrwałe efekty ich stosowania [85, 86]. Wspólne podejmowanie decyzji z chorymi i ich rodzicami przy wyborze najlepszej opcji leczenia powinno uwzględniać ryzyko operacyjne (w tym dostępność doświadczanego zespołu chirurgicznego), dostępność inhibitorów mTOR, koszt, przewidywany czas trwania, potencjalne działania niepożądane, inne objawy TSC (naczyniakomięśniakottuszcak nerki, oporne na leczenie napady drgawkowe itp.) oraz czynniki związane z SEGA (lokalizacja, liczne SEGA itp.) [87, 88]. (Kategoria 1).

Efekt leczenia inhibitorem mTOR wydaje się być zależny od dawki [89], a po uzyskaniu odpowiedzi guza pierwotnego może być możliwe zmniejszenie dawki w celu zminimalizowania działań niepożądanych przy jednoczesnym utrzymaniu stabilności guza [90]. Inhibitory mTOR wydają się być bezpieczne u małych dzieci poniżej 3 roku życia [91-93]. (Kategoria 1).

Optymalne wyniki terapii są związane z wczesnym wykrywaniem i leczeniem [94], dlatego co 1-3 lata należy wykonywać badania kontrolne za pomocą rezonansu magnetycznego u wszystkich osób z TSC do 25. roku życia, kiedy SEGA występuje najczęściej [95]. Należy jednak zauważyć, że ostatnie badania ujawniają, iż znane SEGA mogą się powiększać w wieku dorosłym [95], a w rzadkich przypadkach mogą się pojawiać w wieku dorosłym [96]. W związku z tym uzasadniona jest ciągła świadomość dotycząca potencjalnie rosnących SEGA. W zalecanym przedziale czasowym 1-3 lat należy częściej wykonywać skany u tych bezobjawowych pacjentów z SEGA, u których SEGA są większe lub rosną, lub którzy są upośledzeni rozwojowo lub poznawczo i nie są w stanie wiarygodnie zgłaszać subtelnych objawów neurologicznych. (Kategoria 2A).

## **Padaczka**

U większości niemowląt z TSC pierwszy napad występuje przed ukończeniem pierwszego roku życia [97], a postępowanie w przypadku napadów powinno być traktowane jako nagły przypadek medyczny u niemowląt z TSC, ponieważ padaczka oporna na leczenie jest silnie skorelowana z gorszymi wynikami rozwojowymi i poznawczymi [31,32, 97, 98], zaś wcześniejsze rozpoznanie i leczenie padaczki w okresie niemowlęcym wiąże się z lepszymi długoterminowymi efektami neurologicznymi [31, 33]. Rutynowe badanie EEG u bezobjawowych niemowląt z TSC powinno być wykonywane co 6 tygodni do 12. miesiąca życia i co 3 miesiące do 24. miesiąca życia, ponieważ nieprawidłowe EEG bardzo często poprzedza wystąpienie napadów klinicznych [29, 30], co pozwala na jak najwcześniejszą interwencję. (Kategoria 1). Należy zauważyć, że pierwszymi rodzajami napadów występującymi w TSC mogą być skurcze niemowlęce, napady ogniskowe lub oba rodzaje, a skurczom niemowlęcym w TSC często nie towarzyszy hipsarytmia [30].

Istnieją mocne dowody na skuteczność wigabatryny w leczeniu skurczów niemowlęcych związanych z TSC [31, 33, 99, 100], dlatego zalecamy wigabatrynę jako lek pierwszego wyboru. Lekarz wystawiający receptę powinien być świadomy możliwych działań niepożądanych oraz sposobów ich monitorowania, zwłaszcza potencjalnego uszkodzenia siatkówki, związanego z utratą widzenia peryferyjnego. Podczas gdy ryzyko uszkodzenia siatkówki lub nieprawidłowości w MRI mózgu może korelować z całkowitą dawką kumulacyjną [101,102], poprawa kontroli skurczów niemowlęcych również koreluje z dawką [103, 104]. Dlatego też względne

ryzyko niekontrolowanej padaczki i działań niepożądanych związanych z leczeniem powinno być omówione i ocenione przez lekarzy i rodziców/opiekunów. Dawka wigabatryny powinna być szybko zwiększona do 100-150 mg/kg/dobę. Jeśli ustąpienie hipsarytmii w zapisie EEG (jeśli występuje) oraz ustąpienie skurczów niemowlęcych nie nastąpi w ciągu dwóch tygodni, można dodać hormon adrenokortykotropowy (ACTH), syntetyczne ACTH lub prednizolon jako terapię drugiego rzutu [105]. (Kategoria 1).

W niedawno zakończonym badaniu EPISTOP stwierdzono, że profilaktyczne leczenie wigabatryną powodowało zmniejszenie ryzyka wystąpienia napadów padaczki, skurczów niemowlęcych i padaczki lekoopornej; nie stwierdzono jednak różnicy w częstości występowania opóźnienia rozwoju lub autyzmu w wieku 2 lat [34-35]. Te wyniki są obiecujące, ale komitet konsensusu uznał, że potrzebne są dodatkowe dowody zanim będzie można zalecić profilaktyczne leczenie wigabatryną uniwersalnie dla wszystkich niemowląt z TSC. Badanie kliniczne PREVeNT (NCT02849457), którego wyniki spodziewane są w przyszłym roku, powinno dać odpowiedź w tej kwestii.

U osób z rozpoznaną lub podejrzewaną aktywnością napadową jest zalecane rutynowe wykonywanie EEG, ale częstość badania powinna być uzależniona od potrzeb klinicznych, a nie od ściśle określonych odstępów czasu. Przedłużone (24 godziny lub dłużej) wideo EEG jest wskazane, gdy występowanie napadów nie jest jasne lub gdy występują niewyjaśnione zaburzenia snu, zmiany zachowania lub inne zmiany funkcji poznawczych lub neurologicznych. (Kategoria 2A).

Napady u dorosłych z TSC mogą rozpocząć się w każdym wieku, mogą się nasilać lub ustępować w ciągu całego życia. Również semiologia napadów może się zmieniać u dorosłych z TSC (tzn. napady ogniskowe z zaburzeniami świadomości mogą stać się napadami obustronnymi, toniczno-klonicznymi). Każdy dorosły z TSC z nowymi napadami lub zmienioną semiologią napadów powinien być zbadany pod kątem zmian patologicznych niezwiązanych z TSC, które mogą wystąpić w TSC lub bez tej choroby (np. gęsia, krwotok podpajęczynówkowy, udar mózgu itp.).

W przeciwieństwie do napadów skurczowych u dzieci, wybór leków przeciwpadaczkowych lub diety w TSC powinien być taki sam jak w innych padaczkach. Inhibitor mTOR – ewerolimus [83] i konkretna postać kannabidiolu [106] zostały poddane szczególnej ocenie podczas randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w leczeniu napadów w TSC i uznano je za skuteczne oraz dobrze tolerowane (Kategoria 1).

Oba leki są obecnie zatwierdzone przez wiele organów regulacyjnych do wspomagającego leczenia napadów związanych z TSC. Nie ma jednak danych porównawczych dotyczących skuteczności, które pozwoliłyby zalecić konkretny lek przeciwpadaczkowy, ewerolimus lub kannabidiol, u poszczególnych pacjentów. Lekarze powinni być świadomi, że zarówno ewerolimus [107], jak i kannabidiol [108] wchodzi w istotne interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, w tym także między sobą [109, 110]. Interwencje dietetyczne, w tym dieta ketogenna [111, 112] lub leczenie dietą z niskim indeksem glikemicznym [113] może być skuteczną terapią nefarmakologiczną u pacjentów z TSC z padaczką lekooporną, w tym skurcze odporne na leczenie wigabatryną i terapiami hormonalnymi.

U pacjentów z opornym na leczenie TSC, powinno być rozważone leczenie chirurgiczne padaczki, szczególnie po niepowodzeniu terapii trzema lekami [114-116]. Szczególną uwagę należy zwrócić na dzieci w młodszym wieku u których dochodzi do regresji neurologicznej [117, 118], a ocena możliwości leczenia operacyjnego powinna być dokonywana w wyspecjalizowanych ośrodkach leczenia padaczki z doświadczeniem i wiedzą na temat TSC. (Kategoria 2A).

W TSC w padaczce odpornej na leczenie może być stosowana stymulacja nerwu błędnego (*vagus nerve stimulation* – VNS), jeśli zabieg operacyjny nie powiódł się lub nie jest możliwy [119]. Istnieją wczesne dane sugerujące, że responsywna neurostymulacja może być skuteczna u wybranych dorosłych z TSC i trudnymi do opanowania napadami [120].

### **Zaburzenia neuropsychiatryczne związane z TSC (TAND)**

Coroczne badania przesiewowe w kierunku TAND powinny być przeprowadzane w ciągu całego życia pacjenta przy użyciu standaryzowanych narzędzi przesiewowych, takich jak lista kontrolna TAND (<https://tandconsortium.org/checklists/>) [37, 38] lub częściej, jeśli jest to wskazane klinicznie. W przypadku



stwierdzenia problemów podczas badań przesiewowych, pacjent powinien zostać skierowany do oceny przez odpowiednich specjalistów w celu zdiagnozowania i leczenia adekwatnych objawów TAND [39]. (Kategoria 1). Oprócz corocznych badań przesiewowych, zalecana jest formalna ocena TAND w kluczowych momentach rozwojowych (Tabela 4) [37, 39]. (Kategoria 2A). Może to wymagać uczestnictwa różnych specjalistów, w tym psychiatrów, psychologów, neuropsychologów lub innych ekspertów w dziedzinie opieki zdrowotnej, edukacji i neurorozwoju. Nagła i nieoczekiwana zmiana w zachowaniu powinna skłonić do oceny fizycznej, aby przyjrzeć się potencjalnym przyczynom medycznym (np. SEGA, napady drgawkowe, choroby nerek, leki) [121]. (Kategoria 1). Dla uzyskania optymalnych wyników jest ważna wczesna identyfikacja i interwencja w przypadku objawów TAND [121]. Obecnie nie istnieją żadne specyficzne interwencje w przypadku jakichkolwiek objawów TAND. Istnieją jednak strategie leczenia oparte na dowodach naukowych dla poszczególnych zaburzeń w ramach TAND, np. zaburzeń ze spektrum autyzmu, zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi i zaburzeń lękowych. Interwencje odpowiednich specjalistów powinny być dostosowane do profilu TAND każdego pacjenta i oparte na wytycznych praktyki wynikającej z dowodów lub parametrów dla poszczególnych objawów.

Wiele osób z TSC ma trudności w nauce i może pozytywnie skorzystać ze zindywidualizowanego planu edukacyjnego [11, 122, 123]. (Kategoria 2A). Trudności szkolne mogą mieć wpływ na funkcjonowanie zawodowe w dorosłym życiu i przez całe życie.

Rodziny i opiekunowie mogą również potrzebować wsparcia psychologicznego i społecznego ze względu na potencjalny wpływ TSC na całą rodzinę, dlatego też powinny istnieć strategie zapewniające lub ukierunkowujące do odpowiedniego wsparcia [40, 41]. (Kategoria 2B). Osoby, rodziny i opiekunowie powinni być edukowani na temat TAND, aby mogli rozpoznać pojawiające się objawy TAND w całym okresie życia [40, 41]. (Kategoria 2B).

## Nerki

W przypadku bezobjawowego, rosnącego naczyniakomięśniakotłuszczaka (angiomyolipoma) o średnicy większej niż 3 cm zaleca się leczenie inhibitorem mTOR jako terapią pierwszego rzutu [84, 124-126]. Badanie EXIST-2 wykazało, że u 30% pacjentów otrzymujących małą dawkę ewerolimusu ( $\leq 5$  mg dziennie) kontrola naczyniakomięśniakotłuszczaka była podtrzymana [125], a dodatkowe dowody [127] sugerują, że korzyść ta dotyczy większości pacjentów z TSC – nie tylko tych, którzy uczestniczyli w badaniu EXIST-2. Należy przestrzegać protokołów bezpiecznego stosowania ewerolimusu, w tym uodpornienia wstępnego [128]. Ciągła tolerancja jest korzystniejsza niż uszkodzenie nerek spowodowane progresją naczyniakomięśniakotłuszczaka lub przez embolizację chirurgiczną lub terapie ablacyjne, gdyż interwencja wyprzedzająca wraz z najnowszymi badaniami wykazały imponująco korzystne wyniki z zachowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate* – GFR) i niskimi wskaźnikami krwawienia, nadciśnienia lub innych powikłań [48]. (Kategoria 1).

Wymagana jest co najmniej coroczna kliniczna ocena czynności nerek, białkomoczu i ciśnienia tętniczego u osób z prawidłowymi wartościami, a częściej u osób, u których stwierdza się zaburzenia czynności nerek lub nadciśnienie tętnicze. Przemijający lub zmienny białkomocz może być skutkiem ubocznym stosowania inhibitorów mTOR, ale zazwyczaj nie jest wskazaniem do przerwania leczenia [124]. Istotne znaczenie ma również kontrola nadciśnienia tętniczego, dlatego tak ważne są dokładne jego pomiary u pacjentów, w tym stosowanie kryteriów wiekowych u dzieci [129]. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym powinni być leczeni inhibitorem układu renina-aldosteron-angiotensyna jako terapia pierwszego rzutu. Obecne doświadczenia nie potwierdzają wcześniejszych zaleceń, aby unikać stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny u chorych leczonych inhibitorem mTOR [130]. (Kategoria 1). Ponadto inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensyny wyraźnie przedłużają czynność nerek w innych stanach przewlekłej choroby nerek i wiążą się z mniejszą częstością powstawania naczyniakomięśniakotłuszczaków, jeśli są stosowane u osób młodych [131].

Mniejszość pacjentów, u których rozwinię się zaawansowana niewydolność nerek, może nadal odnosić korzyści z leczenia inhibitorem mTORw celu zapobiegania krwawieniom i ewentualnego spowolnienia lub zatrzymania pogorszenia funkcji nerek [124]. W przypadku osób z TSC należy rozważyć wszystkie możliwości leczenia nerkozastępczego, w tym również u osób z zaburzeniami neurologicznymi [132]. (Kategoria 2B)

Należy również przeprowadzić kontrolne badania obrazowe w kierunku choroby wielotorbielowatej, raka nerkowokomórkowego lub innych nowotworów [133, 134] oraz zmian w naczyniakomięśniakotłuszczakach. Preferowaną metodą obrazowania jest rezonans magnetyczny jamy brzusznej, który można strategicznie przeprowadzić w tym samym czasie, co obrazowanie mózgu. Jeśli jednak MRI nie jest dostępny, użytecznych informacji może nadal dostarczać badanie tomograficzne CT [135]. Częstość badań obrazowych powinna wynosić co 1-3 lata, przy czym w przypadku guzów, które zbliżają się do 3 cm wielkości i/lub wydają się rosnąć, preferowane są badania coroczne. Dłuższe odstępy czasu są dopuszczalne w niektórych szczególnych sytuacjach, w których nie obserwuje się guzów lub obserwuje się tylko małe guzy (< 1cm) z minimalnym wzrostem w czasie. Dopuszczalnymi metodami leczenia drugiego rzutu w przypadku bezobjawowych naczyniakomięśniakotłuszczaków są selektywna embolizacja, a następnie kortykosteroidy [136], resekcja oszczędzająca nerki lub leczenie ablacyjne zmian egzofitycznych, jeśli przeciwwskazane jest leczenie z użyciem inhibitora mTOR [126]. W przypadku ostrego krwotoku bardziej wskazana jest embolizacja, a następnie zastosowanie kortykosteroidów [137]. Należy unikać nefrektomii ze względu na dużą częstość powikłań i zwiększone ryzyko niewydolności nerek w przyszłości, schyłkowej niewydolności nerek i złego rokowania, które wynika z przewlekłej choroby nerek [41, 126]. (Kategoria 2A).

Naczyniakomięśniakotłuszczaki ubogie w lipidy są częste u pacjentów z TSC, występują częściej u dzieci i osób z nowymi naczyniakami [48]. Naczyniakomięśniakotłuszczaki ubogie w lipidy można odróżnić od nowotworów, ponieważ te pierwsze charakteryzują się zwykle wolniejszym wzrostem (< 5mm/rok [w średnicy]) niż rak nerki. Ponadto, naczyniakomięśniakotłuszczaki ubogie w lipidy charakteryzują się tym, że wyrastają z nerki pomiędzy innymi strukturami, a nie uciskają otaczających struktur, co jest częstszą cechą raka [42]. Gdy zmiany nie można z całą pewnością zidentyfikować jako ubogiego w lipidy naczyniakomięśniakotłuszczaka, należy wykonać biopsję igłową z użyciem techniki osłonowej lub biopsję otwartą. (Kategoria 2A). Zaleca się przegląd wyników biopsji przez patologa będącego ekspertem w dziedzinie TSC, z barwieniem przy użyciu swoistych przeciwciał w tym HMB-45 w celu odróżnienia ubogiego w lipidy naczyniakomięśniakotłuszczaka od raka nerkowokomórkowego [138].

## **Płuca**

Dorośle kobiety z TSC powinny być okresowo badane w kierunku obecności LAM za pomocą tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (*high resolution computerized tomography* – HRCT). Po negatywnym wyniku przesiewowego badania HRCT w kierunku LAM, należy powtórzyć badanie CT, jeśli wystąpią objawy płucne lub co ok. 5-7 lat u bezobjawowych kobiet do menopauzy. U pacjentów z dowodami na obecność torbielowatej choroby płuc zgodnej z LAM w przesiewowej tomografii komputerowej, częstotliwość kolejnych badań tomograficznych powinna być ustalana w oparciu o indywidualne okoliczności, takie jak obecność lub brak objawów, zdolność do wykonywania wiarygodnych badań czynnościowych płuc (PFT), wcześniejsze stosowanie inhibitorów mTOR w innych wskazaniach do leczenia TSC, odpowiedź na leczenie (lub jej brak) albo rozwój innych powikłań płucnych. W przypadku wykonywania tomografii komputerowej klatki piersiowej należy stosować zasadę "tak niskiego poziomu, jak to jest racjonalnie osiągalne" (*as low as reasonably achievable* – ALARA) w celu zminimalizowania dawki promieniowania dla pacjenta [139]. (Kategoria 2A).

U osób z objawami LAM w badaniu HRCT, należy wykonać podstawowe badania czynnościowe płuc (PFT) i 6MWT, a pełne badania PFT należy powtarzać co roku w celu monitorowania tempa progresji choroby. Częstsze spirometrie (co 3-6 miesięcy) powinny być brane pod uwagę u: 1) pacjentów z nowym rozpoznaniem LAM w celu ustalenia trajektorii progresji choroby, 2) pacjentów z postępującymi objawami, 3) pacjentów z zaawansowaną chorobą i ograniczonymi rezerwami płucnymi oraz 4) w celu monitorowania odpowiedzi na leczenie u pacjentów przyjmujących inhibitory mTOR. U wszystkich pacjentów preferowana jest spirometria po podaniu środków rozkurczających oskrzela, aby ograniczyć zmienność spowodowaną odwracalną obturacją przepływu powietrza. U pacjentów, którzy nie są w stanie wykonać PFT z powodu zaburzeń poznawczych lub innych przyczyn, najlepszą metodą oceny progresji choroby może być seryjne obrazowanie CT. (Kategoria 2A).

Jako leczenie pierwszego rzutu u zakwalifikowanych chorych na LAM zalecany jest Inhibitor mTOR sirolimus [140]. (Kategoria 1). U chorych, u których nie można wykonać wiarygodnych badań PFT, decyzja o rozpoczęciu

leczenia sirolimusem może być oparta na ogólnej ocenie ciężkości choroby i tempa jej progresji, określonych na podstawie zmian w jednym lub więcej z następujących czynników: rozległość torbielowatości płuc w tomografii komputerowej klatki piersiowej, konieczność podawania dodatkowego tlenu w spoczynku lub podczas wysiłku fizycznego, duszność przy wysiłku podczas wykonywania minimalnych czynności, nawracająca odma opłucnowa i zwiększone stężenie VEGF-D w surowicy. Można również rozważyć coroczny pomiar stężenia VEGF-D w surowicy jako farmakodynamiczny marker efektu leczenia, chociaż takie zastosowanie badania nie zostało potwierdzone. (Kategoria 2B)

Znaczna część pacjentów z TSC, u których wykryto LAM, może już przyjmować ewerolimus z powodu innych wskazań [82-84]. W tych okolicznościach, biorąc pod uwagę duże molekularne podobieństwo i dowody skuteczności w otwartym badaniu fazy 2 [141], zalecamy raczej kontynuację leczenia ewerolimusem i seryjne monitorowanie PFT niż przejście na sirolimus. (Kategoria 2A).

Pacjentki powinny zostać poinformowane, że ciąża w przebiegu LAM wiąże się z przyspieszonym spadkiem czynności płuc i zwiększonym ryzykiem wystąpienia odmy opłucnowej [142-145]. Realną opcją postępowania u chorych na TSC ze schyłkowym stadium LAM pozostaje przeszczep płuc [146, 147]. Wcześniejsza pleurodeza nie jest przeciwwskazaniem do przeszczepu płuc [146]. Jednak obecność innych chorób współistniejących związanych z TSC, w tym zaburzeń funkcji poznawczych, zaburzeń czynności nerek czy obciążenia naczyńmięśniakotłuszczakiem, może wpływać na kandydaturę i wyniki leczenia po przeszczepieniu płuc. (Kategoria 2B).

## Skóra

U dzieci z TSC zaleca się coroczne badania skóry. Częstość oceny dermatologicznej u dorosłych zależy od nasilenia objawów skórnych. Zaleca się ścisły nadzór i interwencje w przypadku zmian skórnych związanych z TSC, które szybko zmieniają swoją wielkość i/lub liczbę, powodują zaburzenia funkcjonowania, ból lub krwawienie, utrudniają funkcjonowanie społeczne. Do monitorowania zmian skórnych może być wykorzystana długoterminowa obserwacja z użyciem fotografii cyfrowej.

Wiele osób wykazuje poprawę w zakresie zmian skórnych związanych z TSC, jednocześnie przyjmując systemowe inhibitory mTOR z powodu innych objawów związanych z TSC [148-150]. (Kategoria 1) U osób z nieadekwatną odpowiedzią skóry można zastosować leczenie chirurgiczne, biorąc pod uwagę możliwość upośledzenia gojenia się ran podczas przyjmowania inhibitorów mTOR. Stosunek korzyści do ryzyka w przypadku ogólnoustrojowych inhibitorów mTOR generalnie wyklucza ich stosowanie wyłącznie w przypadku zmian skórnych w TSC. Obecnie brak jest dowodów na dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania miejscowego sirolimusu (rapamycyny) u pacjentów otrzymujących terapię systemową. Miejscowo stosowany sirolimus jest bezpieczny i skuteczny w leczeniu naczyńmięśniaków twarzy [151, 152] (Kategoria 1), i może również poprawiać inne zmiany skórne w TSC [153-155] (Kategoria 2A). Leki miejscowe są zazwyczaj stosowane raz lub dwa razy na dobę i sporządzane przez apteki specjalistyczne w stężeniu od 0,1 do 1% w różnych nośnikach. W Japonii, sirolimus w postaci żelu 0,2% (Rapalimus®, Nobelpharma) został zatwierdzony przez organy regulacyjne w 2018 roku. Zmiany skórne, które są mniejsze i bardziej płaskie, lepiej reagują na miejscowo aplikowany sirolimus niż zmiany o dużych rozmiarach, dlatego zalecane jest wczesne leczenie. Do utrzymania korzyści prawdopodobnie będzie wymagana długotrwała terapia [153, 154]. Działania niepożądane miejscowo stosowanego sirolimusu są na ogół łagodne, takie jak podrażnienie skóry w miejscu aplikacji, suchość skóry lub trądzik [154]. Wchłanianie ogólnoustrojowe sirolimusu stosowanego miejscowo jest zwykle poniżej poziomu wykrywalności [151, 152]. Sirolimus ma działanie przeciwnowotworowe, ale w jednym z badań nad sirolimusem stosowanym miejscowo odnotowano wzrost nowotworów skóry u myszy, którym miejscowo podawano sirolimus i eksponowano na światło symulujące słońce [156]. W oczekiwaniu na wyniki badań klinicznych zaleca się dobrą ochronę przeciwsłoneczną podczas miejscowego stosowania sirolimusu. W leczeniu zmian skórnych w TSC skuteczne mogą być metody chirurgiczne [64, 157, 158]. (Kategoria 2B). Wskazania do leczenia chirurgicznego obejmują krwawienie, podrażnienie, ból, zniekształcenie lub upośledzenie funkcji (w tym widzenia, oddychania lub poruszania się). U niektórych pacjentów konieczna może być natychmiastowa interwencja chirurgiczna. W przypadku innych pacjentów, czas planowanego zabiegu chirurgicznego powinien

być określony na podstawie tempa wzrostu, ryzyka nawrotu choroby i prawdopodobieństwa powstania blizny. Młodsze dzieci z płaskimi naczyńnikami mogą odnieść korzyści z zastosowania barwnikowego lasera pulsacyjnego (*pulsed-dye laser* – PDL) w celu zmniejszenia rumienia twarzy, podczas gdy zastosowanie lasera ablacyjnego w przypadku większych naczyńniaków jest preferowane w późniejszym okresie dojrzewania, kiedy odsetek nawrotów jest niższy. Zastosowanie PDL wiąże się z minimalnym ryzykiem wystąpienia dyspigmentacji i bliznowacenia, ale zwykle wymagane jest przeprowadzenie wielu zabiegów, a w przypadku samodzielnego stosowania korzyści są zwykle krótkotrwałe. Lasery ablacyjne spłaszczają zmiany, ale często wymagane jest znieczulenie ogólne, zaś rekonwalescencja pooperacyjna może trwać do kilku tygodni [158]. Długotrwałe powikłania obejmują dyspigmentację, blizny, zmianę tekstury skóry i odrost.

## **Zęby**

Co najmniej raz na 6 miesięcy powinien być przeprowadzany szczegółowy przegląd kliniczny lub badanie stomatologiczne. Pacjenci o szczególnych potrzebach i trudnościach z utrzymaniem higieny jamy ustnej mogą odnieść korzyści z rutynowej kontroli co 3 miesiące [159]. W celu oceny rozwoju zębów lub w przypadku wystąpienia asymetrii, bezobjawowego obrzęku, opóźnionego albo nieprawidłowego wyrzynania się zębów, może być wskazane wykonanie panoramicznego zdjęcia rtg. Ubytki w szkliwie mogą być leczone profilaktycznie jako terapia pierwszego rzutu (uszczelniacze, fluor). W przypadku niepowodzenia działań zapobiegawczych, można je leczyć za pomocą uzupełnień protetycznych, jeśli występuje próchnica lub istnieją obawy natury estetycznej. Objawowe lub zniekształcające włókniaki jamy ustnej oraz zmiany kostne szczęki i żuchwy powinny być leczone poprzez chirurgiczne wycięcie lub wyłyżeczkowanie. Należy wystawić skierowanie do doświadczonego stomatologa w przypadku objawowego lub bezobjawowego obrzęku twarzy, aby wykluczyć jego zębopochodne pochodzenie lub ból w jamie ustnej związany z zębami albo zmianami w jamie ustnej.

## **Serce**

Do czasu udokumentowania regresji mięśniaków prążkowanokomórkowych serca, kontrolne badania echokardiograficzne powinny być wykonywane u bezobjawowych pacjentów co 1-3 lata. Ponadto zaleca się wykonywanie 12-odprowadzeniowego EKG co najmniej co 3-5 lat w celu monitorowania zaburzeń rytmu serca. U pacjentów z objawami klinicznymi, dodatkowymi czynnikami ryzyka lub istotnymi nieprawidłowościami w rutynowym badaniu echokardiograficznym lub EKG konieczna może być większa częstotliwość badań, które mogą obejmować ambulatoryjne monitorowanie zdarzeń. (Kategoria 1). Pacjenci z TSC z rozpoznaną arytmią w wywiadzie lub nieprawidłowościami EKG, które wskazują na zwiększone ryzyko arytmii, powinni zostać poinformowani, że niektóre leki wydawane na receptę i bez recepty oraz suplementy naturalne mogą dodatkowo zwiększać ryzyko arytmii. Osoby takie, przed rozpoczęciem przyjmowania nowego leku lub suplementu, powinny sprawdzić bezpieczeństwo i przydatność leku u swojego kardiologa lub specjalisty w dziedzinie TSC.

## **Oczy**

W przypadku osób bez ocznych objawów TSC lub osób bez objawów wzrokowych na początku, zaleca się ponowną ocenę co roku lub w przypadku pojawienia się nowych problemów klinicznych. Większość hamartoma siatkówki nie powoduje utraty wzroku; jednakże zgłaszano rzadkie przypadki zmian agresywnych lub powodujących utratę wzroku z powodu ich umiejscowienia w obrębie dołka środkowego siatkówki lub nerwu wzrokowego [160-163]. W takich przypadkach konieczna jest interwencja za pomocą lasera, terapii fotodynamicznej, dożylnego podawanie substancji hamującej naczyńniowy czynnik wzrostu śródbłonna, dożylnego podawanie steroidów lub zabieg chirurgiczny [162, 163]. Ostatnio w leczeniu problematycznych hamartoma astrocytarnych są stosowane z pewnym powodzeniem inhibitory mTOR [160, 161].

W przypadku pacjentów otrzymujących wigabatrynę istnieją szczególne obawy związane z utratą pola widzenia, które wydają się być skorelowane z całkowitą dawką kumulacyjną [164, 165]. Agencja Żywności i Leków USA (*United States Food and Drug Administration* – FDA) zaleca seryjne badania okulistyczne co 3

miesiące. Inne sposoby nadzoru obejmują badanie wzrokowych potencjałów wywołanych, elektroretinografię i optyczną koherentną tomografię warstwy włókien nerwowych siatkówki. Chociaż testy te mogą być pomocne, każdy z nich ma ograniczenia i są nieco niepraktyczne, ponieważ mogą wymagać sedacji. Amerykańskie Stowarzyszenie Okulistyki Dziecięcej i Zeza (*American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*) popiera seryjne rozszerzone badanie dna oka u dzieci stosujących wigabatrynę [166]. (Kategoria 2B).

## Inne

W związku z protokołami nadzoru rośnie liczba doniesień o funkcjonalnych i niefunkcjonalnych guzach neuroendokrynnych trzustki (pancreatic neuroendocrine tumor – PNET) w powiązaniu z TSC. Funkcjonalne PNET są często wcześniej rozpoznawane na podstawie obecności objawów. Wstępne doniesienia mówią o przypadkach, w których niefunkcjonalne PNET zostały przeoczone podczas wczesnego nadzoru [167]. Aby zaradzić potencjalnej luce w opiece, grupa endokrynologiczna zaleca zwrócenie szczególnej uwagi na zmiany w trzustce w badaniach obrazowych jamy brzusznej wykonywanych w celu nadzoru nad zmianami w nerkach oraz rozważenie wykonania MRI jamy brzusznej, w tym badania trzustki z zastosowaniem małych odległości warstw przekrojów [168]. W porównaniu z innymi zespołami podatności na nowotwory, ryzyko wystąpienia guzów endokrynnych w TSC pozostaje niskie [169, 170]. Biopsja niefunkcjonalnych podejrzanych zmian jest zalecana tylko wtedy, gdy zmiany są wyjątkowo duże, rosnące, objawowe, mnogie lub wykazujące inne podejrzane cechy. Funkcjonalne PNET wymagają standardowej oceny i postępowania, jak u pacjentów bez TSC.

W przypadku pojawienia się nieoczekiwanych guzków tarczycy w tomografii komputerowej klatki piersiowej u pacjentów z TSC, guzki te powinny być oceniane zgodnie ze standardem postępowania [171]. Nie ma dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia guzków tarczycy lub raka tarczycy u pacjentów z TSC [172].

## INNE CZYNNIKI KLINICZNE U PACJENTÓW Z TSC

W opublikowanych wcześniej zaleceniach dotyczących nadzoru i postępowania w przypadku TSC zwrócono uwagę na kilka kluczowych obszarów dotyczących koordynacji opieki nad osobami z TSC. Te wytyczne zostały przetłumaczone na siedemnaście języków i koncentrowały się przede wszystkim na roli specjalistycznych klinik TSC i grup wsparcia w edukacji pacjentów, rodzin i pracowników służby zdrowia na temat objawów, historii naturalnej i opieki nad osobami z TSC. Ważnym uzupełnieniem tej sekcji jest zastosowanie inhibitorów mTOR w opiece nad chorymi, które są zatwierdzone przez wiele organów regulacyjnych na całym świecie i powszechnie stosowane w niektórych objawach TSC.

### Praktyczne wytyczne dotyczące stosowania inhibitorów mTOR u pacjentów z TSC

Stosowanie inhibitorów mTOR, sirolimusu i ewerolimusu stało się kamieniem węgielnym w leczeniu nowotworów związanych z TSC. Pierwsze zatwierdzenie regulacyjne specyficzne dla TSC miało miejsce w 2010 roku, kiedy to everolimus został zatwierdzony przez FDA do leczenia SEGA. Obecnie ewerolimus jest dopuszczony w wielu krajach na całym świecie do leczenia naczyniakomięśniakotłuszczaka nerki i/lub padaczki z napadami częściowymi związanej z TSC, oprócz SEGA. Sirolimus został po raz pierwszy zatwierdzony do leczenia LAM związanego z TSC w Japonii w 2014 roku, a rok później w Stanach Zjednoczonych.

W przypadku rozpoczynania leczenia inhibitorem mTOR podstawowe badania laboratoryjne powinny obejmować oznaczenie stężenia lipidów na czczo, kompleksowe badanie metaboliczne, oznaczenie stężenia cystatyny C, analizę moczu i pełną morfologię krwi z różnicowaniem. Badania te powinny być powtórzone wkrótce po rozpoczęciu leczenia. Dodatkowo należy wykonać pomiary stężenia końcowego inhibitora mTOR oraz stężenia jednocześnie stosowanych leków, szczególnie jeśli są one silnymi inhibitorami lub induktorami enzymów (np. niektóre leki przeciwpadaczkowe, takie jak karbamazepina i okskarbazepina, są znane z tego, że zmniejszają stężenie inhibitora mTOR, zaś niektóre leki przeciwbakteryjne, takie jak klarytromycyna i ketokonazol zwiększają to stężenie) [173].

Według doniesień kannabidiol zwiększa stężenie inhibitora mTOR [109, 110]. Badania laboratoryjne, w tym ocena końcowego stężenia inhibitora mTOR, powinny być okresowo sprawdzane podczas leczenia, szczególnie gdy do schematu leczenia pacjenta wprowadzany jest silny inhibitor lub induktor enzymu. Na ogół działania niepożądane terapii systemowej inhibitorem mTOR są łagodne do umiarkowanych [87], co dotyczy również chorych leczonych w młodym wieku [91, 93]. Nierzadko jednak, w przypadku stosowania tego typu terapii dochodzi do takich zdarzeń niepożądanych, jak owrzodzenie jamy ustnej, hiperlipidemia i hiperglikemia, co wymaga zmniejszenia dawki lub czasowego zawieszenia leczenia [174, 175]. Osoby poddawane poważnym zabiegom chirurgicznym w trakcie terapii inhibitorem mTOR powinny być poinformowane o potencjalnym upośledzeniu gojenia się ran i potencjalnych właściwościach immunosupresyjnych, które w rzadkich przypadkach mogą nasilać zakażenia lub wpływać na bezpieczeństwo immunizacji szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje (do których powszechnie należą szczepionki przeciwko odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej i żółtej gorączce) [174, 175]. Terapia inhibitorem mTOR wiąże się również z zaburzeniami cyklu miesięczkowego [176] i torbielami jajników [177]. Standardową praktyką jest czasowe wstrzymanie leczenia inhibitorem mTOR na 1-2 tygodnie przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi, immunizacjami lub w trakcie przedłużających się lub nowo pojawiających się istotnych infekcji lub innych skutków niepożądanych, a następnie wznowienie leczenia po wyzdrowieniu (zwykle 1-2 tygodnie po szczepieniu i 2-4 tygodnie po zabiegu chirurgicznym). Nawracające lub ciężkie zdarzenia niepożądane mogą również wymagać zmniejszenia dawki inhibitora mTOR po wznowieniu leczenia. Należy pamiętać, że wykazano korzyści z leczenia, nawet jeśli stężenie inhibitora mTOR we krwi jest niskie lub nawet niższe od zalecanego zakresu referencyjnego (5-15 ng/ml) [107, 178].

### **Jakość życia i obciążenia związane z opieką**

TSC może stanowić poważne obciążenie fizyczne, psychiczne i finansowe zarówno dla osoby z TSC, jak i dla jej opiekunów. Jak opisano wcześniej [41], wiele osób z TSC doświadcza TAND. Radzenie sobie ze stresem związanym z TSC i jego złożonością jest kluczowe dla dobrego stanu psychicznego osoby z TSC i jej opiekunów. Pracownicy służby zdrowia powinni pomagać rodzinom i opiekunom nawiązać kontakt z zespołami opieki specjalistycznej, w tym z terapeutami, pracownikami socjalnymi i innymi doradcami, aby dowiedzieć się o zasobach dostępnych w ich regionie, takich jak opieka tymczasowa nad osobą chorą i inne programy wsparcia zdrowia psychicznego. Również zdrowie fizyczne i psychiczne opiekunów i rodzeństwa nie powinno być pominięte.

### **Dostęp do opieki**

Międzynarodowa Grupa ds. Konsensusu TCS składała się z ponad 80 specjalistów z zakresu TSC z 14 krajów (6 kontynentów) o szerokim zakresie wiedzy medycznej i specjalizacji. Niniejsze uaktualnione zalecenia konsensusu opierają się na bogatym doświadczeniu praktycznym oraz najlepszych dostępnych dowodach naukowych i jako takie stanowią najbardziej aktualne standardy opieki nad osobami z TSC przez całe życie, niezależnie od miejsca zamieszkania. Należy dołożyć starań, aby w miarę możliwości w pełni wdrożyć i przestrzegać tych standardów. Zdajemy sobie jednak sprawę, że na poziomie indywidualnym, regionalnym lub krajowym często istnieją istotne bariery, które mogą utrudniać dostępność określonych technologii, metod leczenia lub specjalistów medycznych, od których zależą niektóre zalecenia konsensusu. Poprzednie wytyczne [8] zostały przetłumaczone na siedemnaście języków, a w Portugalii zostały zaakceptowane jako standardy opieki w TSC i formalnie przyjęte przez Narodowe Ministerstwo Zdrowia. Kilka dodatkowych grup międzynarodowych opublikowało swoje podejście do wdrażania poprzednich wytycznych z 2012 roku [179-181]. Artykuły te mogą służyć jako podręczniki dla regionów o podobnej wielkości, gospodarce i/lub systemach opieki zdrowotnej. W takich okolicznościach lokalni dostawcy usług medycznych i specjaliści mogą również być zmuszeni do dostosowania konkretnych zaleceń najlepiej jak potrafią, kontynuując jednocześnie wysiłki zmierzające do zaradzenia i przezwyciężenia tych barier w celu optymalnego leczenia swoich pacjentów.

Lokalne i międzynarodowe grupy wsparcia są niezbędnymi partnerami pomagającymi osobom i rodzinom w obcowaniu w środowisku opieki nad chorymi na TSC w ich regionie, zapewniając wsparcie psychospołeczne oraz edukowanie pracowników służby zdrowia oraz osób i rodzin dotkniętych TSC. W Stanach Zjednoczonych taką rolę pełni organizacja TSC Alliance ([www.tscalliance.org](http://www.tscalliance.org)), podobnie jak 38 grup wspierających chorych na TSC z różnych krajów należących do Tuberous Sclerosis Complex International (TSCi, [www.tscinternational.org](http://www.tscinternational.org)). TSCi napisała towarzyszącą białą księgę, opublikowaną równolegle, *Poza wytycznymi: Jak możemy poprawić opiekę zdrowotną nad osobami z stwardnieniem guzowatym – TSC – na całym świecie (Beyond the Guidelines: How we can improve health care for people with tuberous sclerosis complex – TSC – around the world)*, która skupia się na zagadnieniach koordynacji opieki i dostępu do opieki w ujęciu globalnym.

### **Koordynacja opieki i przejście do innego systemu opieki**

Przejście z opieki pediatrycznej na opiekę nad dorosłymi stanowi wyzwanie w przypadku chorób przewlekłych, tym bardziej w przypadku TSC, gdyż obejmuje wiele głównych układów narządowych, które wymagają szczególnej uwagi specjalistów. Idealnym rozwiązaniem byłoby, gdyby przejściem klinicznym zarządzał zespół wielodyscyplinarny [41, 182, 183]. Dwie ostatnie prace omawiają przejście z opieki pediatrycznej do opieki nad dorosłymi bardziej szczegółowo, szczególnie w odniesieniu do osób z TSC [184, 185]. Fundacja Neurologii Dziecięcej (*The Child Neurology Foundation*) zwołała ostatnio wielodyscyplinarny zespół, który opracował konsensus zawierający osiem prostych zasad, które określają rolę neurologa dziecięcego w tym ważnym okresie przejściowym [186].

Biorąc pod uwagę złożoność i różnorodność objawów w ciągu całego życia, istotne jest, aby mieć wsparcie ze strony miejscowego pracownika służby zdrowia (np. lekarza podstawowej opieki zdrowotnej), a także skoordynowane wsparcia ze strony specjalistów zajmujących się TSC i innych świadczeniodawców, którzy często znajdują się w regionalnych lub krajowych ośrodkach, do których mogą być kierowane chore osoby [187]. W krajach, gdzie nie wdrożono jeszcze rządowej polityki pomocy pacjentom z rzadkimi chorobami, inicjatywy badawcze wspierane przez grupy zwolenników skupione w szpitalach klinicznych odegrały kluczową rolę w tworzeniu wielospecjalistycznych zespołów medycznych zajmujących się opieką nad osobami z TSC. Bezpieczne oprogramowanie telekomunikacyjne może zapewnić dodatkowe możliwości opieki koordynowanej pomiędzy pacjentami, lokalnymi świadczeniodawcami medycznymi i specjalistami w zakresie TSC, jeśli jest to medycznie właściwe i dozwolone przez organy rządowe.