

# TUBERÓZNA SKLERÓZA Z POHLÁDU NEUROLÓGA

MUDr. Ladislav Gurčík<sup>1</sup>, MUDr. Anna Tomášová<sup>1</sup>, MUDr. Ondrej Benc<sup>1</sup>, MUDr. Peter Galik<sup>1</sup>,  
MUDr. Veronika Gašparíková<sup>1</sup>, MUDr. Slávka Lišková<sup>1</sup>, RNDr. Radek Vrtěl, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologické oddelenie VNŠP, Levoča

<sup>2</sup>Ústav lékařské genetiky FN, Olomouc

V súčasnej dobe sme svedkami výrazného nárastu záujmu a poznatkov týkajúcich sa hereditárnych ochorení, ku ktorým patrí aj tuberózna skleróza. Na diagnózu upozorní klinický obraz, jeho variabilita, čo by malo smerovať k realizácii algoritmu vyšetrovacích postupov zameraných na potvrdenie alebo vylúčenie ochorenia. Tuberózna skleróza sa manifestuje prevažne u detí, s pribúdajúcim vekom ide pri primozáchyte častejšie o frustné formy zistené náhodne pri zobrazovacích vyšetreniach. Základom diagnostiky ochorenia je aj v súčasnosti podrobné klinické vyšetrenie v detskom aj dospelom veku. DNA analýza je iba doplnková metóda v nejasných prípadoch, má však zásadný význam pre plánovanie rodičovstva v rodinách s výskytom tuberóznej sklerózy. Autori v prehľadovom článku poskytujú recentné poznatky o etiopatogenéze, klasifikácii, diagnostických kritériách, klinickom obraze, diagnostike a liečbe tohto neurokutálneho syndrómu.

**Kľúčové slová:** tuberózna skleróza, hamartóm, hamarcia.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(3): 155–158

## Zoznam skratiek

AMT – alfa (11C) metyl-L-tryptofán

DGGE – denaturačná gradientová gélová elektroforéza

DNA – deoxyribonukleová kyselina

ICH – intrakraniálna hypertenzia

LAM – lymfangiomyomatóza

MLPA – multiplexová ligačne-dependntná amplifikácia prób

PET – pozitronová emisná tomografia

PKD1 – gén pre polycystickú chorobu obličiek 1

SEGA – subependymálny obrovskobunkový astrocytóm

SEN – subependymálny nodulus

TSC – tuberous sclerosis complex, tuberózna skleróza

VGB – vigabatrín

## Úvod

Tuberózna skleróza je multisystémové ochorenie s autozomálne dominantnou dedičnosťou, charakterizované tvorbou hamartómov a hamarcií v mozgu, na koži, v obličkách, pľúcach, srdci, endokrinných žľazách, skelete a na sietnici, ktoré sa prejavuje príznakmi z postihnutia týchto orgánov. Vedľa hamartómov a hamarcií je významný aj výskyt benigných nádorov mozgu – subependymálnych obrovskobunkových astrocytómov (subependymal giant cell astrocytoma = SEGA). Slovo „complex“ v názve ochorenia znamená prítomnosť multiorgánového postihnutia pri tejto diagnóze. Tuberózna skleróza sa zaraďuje medzi neurokutálne syndrómy a predstavuje vývojovú anomáliu s prvkami bujnenia ektomezodermy, založeného ešte pred diferenciáciou zárodočných listov. Zvyšky zárodočnej hmoty (nezrelé bunky) si pri tejto chorobe pomerne dlhú dobu zachovávajú embry-

onálny ráz a majú následkom absencie regulátora bunkového cyklu proliferatívnu tendenciu.

**Désiré-Magloire Bourneville** v roku 1880 ako prvý opísal a publikoval mentálnu retardáciu, epilepsiu a tiež sekčný nález na mozgu u niekoľkých pacientov s TSC. Ochorenie sa vyskytuje u oboch pohlaví, vo všetkých rasách, etnických a vekových skupinách. Jeho **prevalencia** je približne **1:10 000** a incidenciu sa pohybuje na úrovni 1:6 000 živonarodených detí (6).

## Genetické aspekty

TSC sa v súčasnosti radí do skupiny tumor supresorových ochorení. Je známa variabilná expresivita, vysoká penetrancia, autozómovo dominantný typ dedičnosti s frekventovaným výskytom de novo mutácií (až 80 %) a heterogénny genetický podklad (v súčasnej dobe poznáme **2 diferentné gény vyvolávajúce ochorenie**).

Napriek lokusovej heterogenite TSC1 a TSC2 génu nevieme na základe doterajších poznatkov TSC1 a TSC2 fenotypy diferencovať klinickým vyšetrením. Stále však pribúdajú štúdie s hodnotením genotyp/fenotyp, kde sa začínajú objavovať odlišnosti medzi TSC1 a TSC2. Al Saleem a kolektív popisujú zvýšené riziko výskytu renálnych malígnych ochorení u pacientov s TSC2 mutáciami (1). Jones pozoroval u týchto pacientov nižšiu frekvenciu výskytu mentálnej retardácie a ten istý autor uvádza vyšší počet osôb s pozitívnou rodinnou anamnézou a mutáciou TSC2 génu oproti TSC1, no býva pravidlom, že stupeň postihnutia je u de novo záchytoz závažnejší (10).

## Diagnostické kritériá

Existuje mnoho možných kombinácií symptómov a znakov, ktoré závisia od postihnutia konkrét-

ného orgánu, presnej lokalizácie, počtu a veľkosti lézií. Vyplýva to z faktu, že TSC gény sa prejavujú širokou škálou a ľubovoľnou kombináciou klinických a anatomických fenotypov, niektoré diagnostické znaky majú navyše typickú vekovú závislosť. Napriek tomu, že u pacientov s diagnózou TSC je klinický obraz veľmi variabilný, má stanovenie diagnózy jasné pravidlá.

Staré Gomezove diagnostické kritériá z roku 1979 boli revidované 10. júla 1998 na Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference na základe nových poznatkov z klinických a molekulárne-genetických štúdií, v roku 2004 boli Sparaganom doplnené niektoré detaily:

**Neuropatologické lézie** pri TSC reprezentujú subependymálne noduly (SENs), kortikálne hamartomatózne uzly, obrovskobunkové astrocytomy (SEGAs), arey fokálnej kortikálnej dysplázie a heterotopickéj sivej hmoty (15). V klinickom obraze podmieňujú rozvoj neuropsychiatrickej symptomatológie, z nej sa najčastejšie stretávame s epileptickými záchvatmi, mentálnou retardáciou, centrálnymi poruchami motoriky a syndrómom intrakraniálnej hypertenzie.

## a) Epileptické záchvaty

Sú najčastejším klinickým symptómom u pacientov s TSC, vyskytujú sa u nich v 80–90 %. Zjavujú

Tabuľka 1. Gén a génový produkt pri TSC

gén	chromozóm	génový produkt	funkcia
TSC1	9q34	hamartín	tumor supresor
TSC2	16p 13.3	tuberín	tumor supresor

**Tabuľka 2. Diagnostické kritériá TSC**

diagnóza	črty
definitívna diagnóza TSC	dve hlavné črty alebo jedna hlavná a dve vedľajšie črty
pravdepodobná diagnóza TSC	jedna hlavná a jedna vedľajšia črta
možná diagnóza TSC	jedna hlavná alebo dve a viac vedľajších črt

sa v každom veku, najčastejšie v prvých mesiacoch života. Najčastejším typom záchvatu do prvého roka sú infantilné spazmy, po prvom roku prevládajú tonicko-klonické kŕče, za nimi vo frekvencii výskytu nasledujú myoklonické záchvaty, tonické alebo klonické záchvaty a atypické absencie. Často sa pozoruje Westov syndróm, pri ktorom sú prítomné aspoň dva z nasledujúcich troch znakov – infantilné spazmy, spomalenie psychomotorického vývoja a hypsarytmia na EEG. U starších detí a adolescentov frekvencia záchvatov zvyčajne klesá alebo v zriedkavých prípadoch úplne vymiznú. Predpokladá sa súvislosť medzi počtom hypodenzných lézií na CT alebo MRI obraze a rozvojom záchvatov v prvom roku života (15). Väčšina Gomezových pacientov s viacerými než 5 hypodenznými ložiskami na CT mala infantilné spazmy (6).

**b) Mentálna retardácia a psychiatrická symptomatológia**

Ako udáva Ohmori, u pacientov s TSC existuje korelácia medzi výskytom epileptických paroxyzmov vo včasnom období života, stupňom EEG abnormality a mentálnou retardáciou (13). Mentálna retardácia a psychiatrická symptomatológia je tretia najčastejšia klinická črta pri TSC a vyskytuje sa približne u polovice pacientov. Porušené sú sociálne správanie a komunikačné schopnosti, pozorujú sa autistické prejavy, obsedantno-kompulzívne správanie alebo hyperaktivita hlavne u tých pacientov, ktorí mali v ranom detstve infantilné spazmy. V tejto etape života majú záchvaty výraznejšie devastáčne účinky na psychomotorický vývoj než u dospelých. Predpokladaný mechanizmus vzniku mentálnej retardácie malých detí s Westovým alebo Lennoxovým syndrómom spočíva v tvorbe defektných synaptických spojov a znížení proteosyntézy v detskom mozgu s tragickým dopadom na neukončený vývoj senzorických, kognitívnych a motorických funkcií. U detí vo veku okolo 2 rokov je možné pri podozrení na prítomnosť autistickej symptomatológie vykonať Childhood Autism Test (CHAT). Pri pokuse o identifikáciu abnormality zodpovednej pri TSC za rozvoj autizmu zlyhali antropometrické aj neuroimaging štúdie, nepotvrdil sa ani korelát medzi väčším obvodom hlavy, či temporálnou alebo cerebellárnou lokalizáciou uzlov a rozvojom autizmu (3).

**Tabuľka 3. Hlavné a vedľajšie črty pri TSC**

hlavné črty	vedľajšie črty
faciálne angiofibrómy alebo čelové plakety	mnohopočetné náhodne lokalizované zubné kazy v sklovine
netraumatické unguálne alebo periunguálne fibrómy	hamartomatózne rektálne polypy <sup>4</sup>
hypomelanotické makuly (tri a viac)	kostné cysty
šagrénová škvrna (névus zo spojivového tkaniva)	radiálne migračné línie <sup>1, 3, 5</sup> v cerebrálnej bielej hmote. Súčasne sa vyskytujúce kostné cysty a radiálne migračné línie sa považujú za 1 hlavnú črtu
mnohopočetné retinálne nodulárne hamartómy (obrázok 1)	gingiválne fibrómy
kortikálny uzol <sup>1</sup> občas s kalcifikátmi	nonrenálne hamartómy <sup>4</sup>
subependymálny nodulus (SEN), často s kalcifikátmi	retinálne achromotické škvrny
subependymálny obrovskobunkový astrocytóm (SEGA), často s kalcifikátmi	kožné lézie typu „confetti“
kardiálny rabdomyóm	mnohopočetné renálne cysty <sup>4</sup>
lymfangiomyomatóza <sup>2</sup>	
renálny angiomyolipóm <sup>2</sup>	

**Vysvetlivky:**

1. Cerebrálna kortikálna dysplázia a migračné defekty v bielej hmote sa objavujú spoločne, sú považované za jednu a nie za dve črty TSC.
2. Ak sú prítomné pľúcna lymfangiomyomatóza a renálna angiomyolipomatóza, pre diagnózu TSC musia byť prítomné aj ďalšie črty.
3. U pacientov s TSC často pozorujeme poruchy migrácie v bielej hmote a fokálnu kortikálnu dyspláziu, avšak vzhľadom k tomu, že tieto lézie sa môžu vyskytovať aj samostatne a sú relatívne nešpecifické, boli zaradené medzi vedľajšie diagnostické kritériá TSC.
4. Odporúča sa histologická verifikácia rektálnych polypov, nonrenálnych hamartómov a mnohopočetných renálnych cyst.
5. Odporúča sa rádiologické potvrdenie pre kostné cysty a radiálne migračné línie v bielej hmote mozgu.

**c) Centrálné poruchy motoriky**

Pri neurologickom vyšetrení je prítomný u prevažnej väčšiny prípadov relatívne chudobný neurologický nález, môže sa však nájsť spastická diparéza rôznej intenzity, spastická hemiparéza alebo generalizovaná hypotónia s hyporeflexiou. Niektoré práce sa tiež zmieňujú o monoparézu, paraparézu, kvadruparézu, atonickom variante diplégie a zriedkavejšie sú prítomné dyskinézy a cerebellárne príznaky (3, 6, 8).

**d) Syndróm intrakraniálnej hypertenzie (ICH)**

Spôsobujú ho vo väčšine prípadov strategicky lokalizované SEGAs. Diagnosticky je u nich významné, že enhancujú kontrastnú látku po jej intravenóznom podaní, veľmi častá je prítomnosť kalcifikátov. Tieto nádory rastú takmer výhradne intraventrikulárne nad foramina Monroi oboch postranných komôr, raritne vo ventrálnej časti III. komory a svojou expanziou zapríčiňujú v niektorých prípadoch obštrukciu tohto otvoru. Obštrukcia cirkulácie likvoru vyústi do obštrukčného hydrocefalu s klinickým obrazom syndrómu ICH, čo môže byť u niektorých pacientov prvou klinickou manifestáciou TSC.

V procese **diagnostiky** je potrebné zrealizovať diagnostický algoritmus, ktorý bol prezentovaný a odsúhlasený na TSC Consensus Conference v júli 1998:

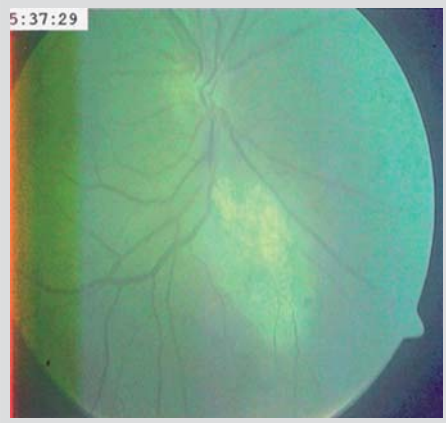
1. Dôkladná osobná a rodinná anamnéza.
2. CT, metódou voľby je však MRI vyšetrenie mozgu na detekciu kortikálnych hamartomatóznych uzlov, SENs, SEGAs alebo zriedkavejšie sa vy-

skytujúcich zmien v bielej hmote charakteru migračných línií. V indikovaných prípadoch PET vyšetrenie (pred epileptochirurgickým výkonom).

3. EEG vyšetrenie najčastejšie odhalí hypsarytmiu, fokálne, multifokálne alebo generalizované abnormality.
4. Dôkladné vyšetrenie kože na detekciu typických lézií pri TSC. Patrí tu aj vyšetrenie hypomelanotických makúl UV svetlom (Woodovou lampou).
5. Vyšetrenie očného pozadia.
6. USG (prevažne), CT alebo MRI obličiek, pečene a sleziny na vylúčenie angiomyolipómov (AML).
7. Echokardiografické vyšetrenie na detekciu kardiálnych rabdomyómov, ktoré možno identifikovať od 29.–32. týždňa gravidity (u 80–90% detí s kongenitálnym rabdomyómom je neskôr dokázaná TSC).
8. Rtg, vhodnejšie však CT alebo MRI pľúc, zamerané na pľúcnu lymfangiomyomatózu (LAM). Nález LAM je vzácny, len asi u 1% pacientov s TSC, prevaha u žien (5x častejšie postihnutie ako u mužov).
9. Neuropsychologické a psychiatrické vyšetrenie.
10. Genetické vyšetrenie.

Z neuroimaging metód je CT mozgu suverénnou metódou na identifikáciu kalcifikátov v SENs a SEGAs (obrázok 2). SENs sú obvyčajne mnohopočetné, predominantne lokalizované v blízkosti nucleus caudatus. Hamartomatózne uzly sa na CT snímkach zobrazujú ako kortikálne alebo subkortikálne arey zníženej denzity s občasou mineralizáciou, sú však ľahko zameniteľné za inú cerebrálnu patológiu ako mozgový infarkt, zápalové alebo demyelinizačné

Obrázok 1. Elevovaný parapapilárny multinodulárny kalcifikovaný hamartóm u nášho pacienta



lézie. So stúpajúcim vekom sa ich identifikácia na CT sťažuje. MRI mozgu je v porovnaní s CT senzitivnejšia pri detekcii kortikálnych a subkortikálnych uzlov a je z neuroobrazovacích techník metódou voľby. SENs a SEGAs sú lepšie identifikovateľné v T1 vážení a kortikálne uzly v T2 vážení. SEGAs sú dobre vaskularizované tumory enhancujúce kontrastnú látku po jej intravenóznom podaní. Pri TSC možno okrem vyššie popísaných lézií pozorovať v MRI obrazoch migračné línie – abnormality bielej hmoty, spôsobené zoskupeniami heterotopických obrovských buniek, defektami v myelinizácii a fibrilárnou gliózou často v radiálnej distribúcii od kortexu k ventrikulárnemu endepýmu.

U pacientov pred epileptochirurgickým zákrom sa sonduje využitie špecifickej PET, schopnej rozlíšiť epileptogénne a nonepileptogénne uzly, čo je dôležitý pokrok v manažmente pacientov s TSC trpiacich refraktérnou epilepsiou. Štúdie s AMT PET (alfa 11C metyl-L-tryptofán) dokazujú, že epileptogénne uzly sú charakterizované vysokým vychytávaním AMT, a tým môžu byť odlišené od nonepileptogénnych, charakterizovaných nízkym vychytávaním AMT. Kagawa a kol. zistili, že zvýšené uptake AMT na PET scanoch identifikuje epileptogénne uzly s 83% úspešnosťou, čo umocňuje význam tejto metódy v epileptochirurgii (11).

U časti pacientov sa okrem typických TSC symptómov vyskytujú aj polycystické obličky. V DNA týchto osôb boli odhalené rozsiahle delécie zasahujúce okrem TSC2 génu i gén PKD1. Väčšina TSC mutácií sú však bodové zmeny, ktoré poškodili niektorý zo 41 exónov TSC2 génu alebo niektorý z 21 exónov TSC1 génu. Vyhľadávanie mutácií je, vzhľadom k ich rôznym typom a náhodnej distribúcii, časovo i ekonomicky veľmi náročné. Vykonáva sa preto v laborató-

Obrázok 2. CT obraz obrovskobunkového astrocytému (SEGA) u nášho pacienta. Na laterálnych stenách postranných komôr možno vidieť kalcifikované subependymálne noduly, tesne pod kalvou horšie diferencovateľné kortikálne uzly (8)



riách špecializovaných na molekulárnu diagnostiku TSC; vzorky od pacientov z ČR a SR sú vyšetrované v Olomouci alebo Rotterdame. Kodhaľovaniu rozsiahlych delécií je používaná Southernova hybridizácia alebo technika MLPA, pre screening bodových zmien je zavedená predovšetkým metóda DGGE alebo priame sekvencovanie. Až nález kauzálnej mutácie definitívne potvrdí diagnózu v nejasných prípadoch a umožní prenatalnú DNA diagnostiku v rodinách s výskytom TSC u dieťaťa alebo jedného z rodičov.

V súčasnej dobe je **liečba pacientov s TSC** hlavne symptomatická a mala by byť zameraná aj na prevenciu komplikácií ochorenia. Včasná liečba je dôležitá pri výskyte epileptických záchvatov, pri obštrukcii foramen Monroi astrocytómom s progresívnym rozvojom hydrocefalu, pri kardiologických, urologických, pľúcnych, endokrinologických príznakoch a v neposlednom rade pri psychiatrických abnormalitách.

Je známe, že včasná a efektívna liečba epileptických záchvatov môže redukovať riziko kognitívneho deficitu. Novšie práce ukazujú, že deti s výskytom infantilných spazmov pri TSC priaznivejšie reagujú na liečbu vigabatrínom (VGB) ako na liečbu ACTH (14). VGB nie je napríklad v USA registrovaný na liečbu infantilných spazmov, v Európe však registrovaný je, používa sa v jasne vymedzených indikáciách (infantilné spazmy pri TSC) a je považovaný za najefektívnejší liek v terapii tohto druhu epileptických záchvatov podmienených tuberóznou sklerózou. VGB

je u nás teda liekom voľby u pacientov s infantilnými spazmami a TSC, v prípade neúspechu je doplnená terapia ACTH. VGB používame s úspechom tiež pri iných typoch epileptických záchvatov u pacientov s TSC, hlavne pri parciálnych záchvatoch bez alebo so sekundárnou generalizáciou. Často je potrebné siahnuť aj po kombinovanej antiepileptickej liečbe.

Koncom roku 2005 bola iniciovaná I/II fáza nerandomizovanej open-label klinickej štúdie SMILES (Sirolimus Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy and Safety) za účelom výskumu benefitu liečby pulmonálnej lymfangiomyomatózy a renálnych angiomyolipómov pri tuberóznou skleróze rapamycínom, pričom bola zistená 50%-ná redukcia objemu sledovaných tumorov po 12 mesiacoch liečby (2). Franz v roku 2006 publikoval priaznivý efekt terapie rapamycínom na regresiu obrovskobunkových astrocytémov (5).

TSC je vo vybraných prípadoch indikáciou na epileptochirurgický výkon. Z neurochirurgických metód sa pri dokázanom epileptogénnom ložisku odporúča leziónekómia. Ak nie je presná korelácia medzi výsledkami zobrazovacích vyšetrení a EEG, ako metóda voľby sa zvažuje kalozotómia. Je najefektívnejšia v kontrole tonických alebo atonických drop atakov (7). Duchowny a kol. tiež podčiarkujú, že kalozotómia sa môže indikovať v prípade, ak je identifikovaná epileptogénna area neresekovateľná (4). Obrovskobunkové astrocytémy sú pomaly rastúce nádory a dajú sa úspešne odstrániť neurochirurgicky. Majú lepšiu prognózu než bežné astrocytémy (19).

## Záver

Článok podáva súhrnný prehľad informácií o predstaviteľovi neurokutánných syndrómov – tuberóznou skleróze – a má za úlohu zvýšiť povedomie odbornej neurologickej verejnosti a poskytnúť novšie poznatky o tejto nie celkom raritne sa vyskytujúcej chorobnej jednotke. Ochorenie intrakraniálne postihuje kortikálne, subkortikálne aj periventrikulárne štruktúry a lézie sa môžu v týchto lokalitách vyskytovať buď izolovane alebo vo vzájomných kombináciách. Z neurologických komplikácií môže život pacienta ohroziť rozvoj hydrocefalu pri oklúzii likvorových ciest obrovskobunkovým astrocytómom alebo status epilepticus.

MUDr. Ladislav Gurčík  
Neurologické oddelenie VNŠP  
Probstnerova cesta 2, 054 01 Levoča  
e-mail: lacigur@yahoo.com

## Literatúra

1. Al-Saleem T, Wessner LL, Scheithauer BW, Patterson K, et al. Malignant tumors of the kidney, brain and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex. *Cancer* 1998; 83: 2208–2216.
2. Bissler JJ, McCormack FX. Sirolimus for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis Complex or Lymphangiomyomatosis. *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 140–151.

3. Curatolo P, et al. Tuberous sclerosis complex. From basic science to clinical phenotypes. Cambridge: Cambridge University Press 2003.
4. Duchowny M, Levin B, Jayakar P, et al. Temporal lobectomy in early childhood. *Epilepsia* 1993; 33: 298–303.
5. Franz DN, Leonard J, Tudor C, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Annals of Neurology* 2006; 59(3): 490–498.

6. Gomez MR. Tuberous sclerosis. New York: Raven Press 1999.
7. Guerreiro MM, Andermann F, Andermann E, Palmini A. Surgical treatment of epilepsy in tuberous sclerosis. *Neurology* 1998; 51: 1263–1269.
8. Gurčík L. Tuberózná skleróza. Levoča: Polypress 2007.
9. Jarrar RG, Buchhalter JR. Long-term outcome of epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 567–571.
10. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, Maynard J, et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 TSC2 – and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1305–1315.
11. Kagawa K, Chugani DC, Asano E, Juhász C. Epilepsy surgery outcome in children with tuberous sclerosis complex evaluated with alpha (11C) methyl-L-tryptophan positron emission tomography (PET). *J Child Neurol* 2005; 20: 1120–1125.
12. Kenerson H, Dundon TA, Yeung RS. Effects of rapamycin in the Eker rat model of tuberous sclerosis complex. *Pediatr Res* 2005; 57: 412–415.
13. Ohmori J, Ohtsuka Y, Ohno S, Oka E. Analysis of ictal EEGs of epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsia* 1998; 12: 1277–1283.
14. Ohtsuka Y, Murashima I, Takashi A, Oka E, Othara S. Partial seizures in West syndrome. *Epilepsia* 1996; 37: 1060–1067.
15. Roach ES. Tuberous sclerosis complex. In *Neurocutaneous disorders*. Roach ES and Miller VS edit, pp 60–70. UK: Cambridge Univ. Press 2004.
16. Romanelli P, Verdecchia M. Epilepsy surgery for tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 239–247.
17. Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, et al. Mutational analysis of TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype – phenotype correlation and comparison of diagnostic DNA techniques in TSC. *European Journal of Human Genetics* 2005; 13: 1102–1104.
18. Spangler W J, Cosgrove GR, Moumdjian RA. Cerebral arterial ectasia and tuberous sclerosis case report. *Neurosurgery* 1997; 1: 191–194.
19. Torres OA, Roach ES, Delgado MR. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis. *J Child Neurol* 1998; 13: 173–177.