



Μια εξόχως τυπική περίπτωση οζώδους σκλήρυνσης με κλινική βελτίωση μετά από CO₂ LASER εξάχνωση

Γεώργιος Σαρρής, Ευτυχία Ζουριδάκη, Ελένη Ρεμουντάκη, Ελένη Λάζου, Αναστασία Λίτσα, Χαράλαμπος Μπόκοτας, Αλέξανδρος Στρατηγός, Ειρήνη Μερικά

Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

A fairly typical case of tuberous sclerosis and clinical outcome after CO₂ LASER ablation

Georgios Sarris, Eftychia Zouridaki, Eleni Remountaki, Eleni Lazou, Anastasia Litsa, Charalambos Bokotas, Alexander Stratigos, Eirini Merika

1st Department of Dermatology & Venereology, National and Kapodistrian University of Athens, "Andreas Syggros" Hospital

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οζώδης σκλήρυνση ή σύμπλεγμα οζώδους σκλήρυνσης (ΟΣ, Tuberous Sclerosis Complex, TSC) είναι μια πολυσυστηματική γενετική νόσος με εκδηλώσεις κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), το δέρμα, τους νεφρούς, την καρδιά, τους οφθαλμούς και τους πνεύμονες, η οποία στη σοβαρή της μορφή συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα από τα πρώτα χρόνια ζωής των ασθενών. Σε αυτό το άρθρο παρουσιάζουμε ένα περιστατικό ΟΣ με πολλά χαρακτηριστικά δερματικά ευρήματα, όπως υπομελανωτικές κηλίδες «δίκην φύλλου φλαμουριάς» (ash leaf macules), περιονύχια ινώματα και αγγειοϊνώματα προσώπου, με τα τελευταία να παρουσιάζουν σημαντική κλινική βελτίωση μετά την εφαρμογή μεθόδου εξάχνωσης με CO₂ LASER.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Οζώδης σκλήρυνση, γενετική νόσος, διαγνωστικά κριτήρια, αγγειοϊνώματα, υπομελανωτικές κηλίδες, CO₂ LASER.

Σύγκρουση συμφερόντων: Δεν υπάρχει

ABSTRACT

Tuberous sclerosis or Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is a multi-system genetic disease with central nervous system (CNS), cutaneous, renal, cardiac, ocular and pulmonary manifestations. In its severe form, TSC is associated with high morbidity and mortality from a young age. In this report, we present a case of TSC with many typical cutaneous manifestations, such as hypomelanotic "ash leaf" macules, periungual fibromas and facial angiofibromas, the latter exhibiting significant clinical improvement after ablative CO₂ LASER.

KEYWORDS: Tuberous sclerosis, genetic disease, diagnostic criteria, angiofibromas, hypomelanotic macules, CO₂ LASER

Conflict of interest: None

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Οζώδης Σκλήρυνση (ΟΣ) ή Σύμπλεγμα Οζώδους Σκλήρυνσης (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) είναι μια πολυσυστηματική νευροδερματική νόσος με γενετικό υπόβαθρο.^{1,2} Η πρώτη συσχέτιση μεταξύ δερματικής κλινικής εικόνας και λοιπών εκδηλώσεων και περιγραφή της νόσου πραγματοποιήθηκε από τον Bourneville στις αρχές του 20ού αιώνα.^{3,4} Η κλινική αυτή οντότητα προκαλείται από μετάλλαξη στο TSC1 (Tuberous Sclerosis Complex 1) ή στο TSC2 (Tuberous Sclerosis Complex 2) γονίδιο⁵ και απαντάται με συχνότητα 1 προς 6000 έως 10000 γεννήσεις.¹

Η ΟΣ είναι μια γενετική νόσος η οποία στο 30% των περιστατικών κληρονομείται με επικρατούντα αυτοσωμικό τρόπο, ενώ στο υπόλοιπο 70% προκύπτει δευτεροπαθώς από σποραδικές μεταλλάξεις.⁵ Η ΟΣ μπορεί να προσβάλει σχεδόν όλα τα όργανα, χωρίς προτίμηση σε φυλή ή φύλο.^{6,7} Η κλασική «κλινική τριάδα» της ασθένειας περιλαμβάνει αγγειοϊνώματα προσώπου, διανοητική υστέρηση και επιληπτικές κρίσεις,⁸ εμφανίζεται όμως μόλις στο 30% των ασθενών.⁹ Συνηθέστερα, η ΟΣ εκδηλώνεται στο ΚΝΣ, το δέρμα, τους νεφρούς, την καρδιά, τους οφθαλμούς και τους πνεύμονες.⁵

Στην δερματική συνιστώσα της νόσου εντάσσονται ευρήματα όπως υπομελανωτικές κηλίδες «δικήνη φύλλου φλαμουριάς» (ash leaf macules), αγγειοϊνώματα προσώπου, μονήρεις σπίλοι συνδετικού ιστού οι οποίοι ανάλογα με την εντόπιση ονομάζονται είτε ινώδεις πλάκες κεφαλής (συνήθως στο μέτωπο), είτε «σαγρέ πλάκες» (shagreen patches), υπομελανωτικές κηλίδες σαν κονφετί και ινώματα ονύχων.^{1,10,11}

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άρρενας ασθενής 12 ετών προσήλθε μετά από παραπομπή από νευρολόγο για δερματολογική εκτίμηση και αντιμετώπιση δερματικών βλαβών στο Ιατρείο Σπάνιων Νόσων του Νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός». Στο ατομικό του αναμνηστικό περιλαμβάνονταν θυρεοειδίτιδα Hashimoto συνοδευόμενη από καλοήγη κύστη και όζους θυρεοειδούς αδένος και διάγνωση οζώδους σκλήρυνσης από ηλικία 2,5 μηνών. Στα πλαίσια της νόσου, κατά τη γέννηση ο ασθενής εμφάνιζε υπομελανωτικές κηλίδες, ενώ κατά τους πρώτους μήνες ζωής παρουσιάστηκαν βρεφικοί σπασμοί και αμαρτώματα πλησίον οπτικού νεύρου, αρρυθμίες λόγω ραβδομυμάτων καρδιάς και δυσκοιλιότητα. Αργότερα, ο ασθενής παρουσίασε αγγειολιπώματα νεφρών και

SEGA (SubEpendymal Giant cell Astrocytoma, Υποεπενδυματικό Γιγαντοκυτταρικό Αστροκύττωμα) διαμέτρου 2εκ στο αριστερό μετωπιαίο κέρας της πλάγιας κοιλίας, καθώς και αγγειοϊνώματα στο πρόσωπο τα οποία άρχισαν να αναπτύσσονται σε ηλικία 9 ετών. Ως προς τη νευρολογική κλινική εικόνα, διαπιστώθηκε διανοητική υστέρηση κατά 3 έτη και επιληψία με ήπιες αφαιρέσεις (petit mal), η οποία αντιμετωπίστηκε με συνδυασμένη αγωγή οξυκαρβαζεπίνης και κλομπαζάμης.

Σε ηλεκτροεγκεφαλογραφικό έλεγχο (HEG) προ έτους, ενώ ο ασθενής λάμβανε την προαναφερόμενη αγωγή, αναδείχθηκαν οξέα κύματα συμβατά με επιληπτική δραστηριότητα στον αριστερό μετωπιαίο λοβό με εικόνα σαφώς βελτιωμένη με μικρότερο φορτίο επιληπτικών φαινομένων σε σχέση με έλεγχο προ 3ετίας.

Κατά το ίδιο χρονικό διάστημα με το HEG, πραγματοποιήθηκε επαναληπτικός απεικονιστικός έλεγχος μέσω μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου με και χωρίς σκιαγραφικό, στον οποίο αναδείχθηκαν μη εξελισσόμενες αλλοιώσεις σε εγκεφαλικό φλοιό και υποφλοιώδη λευκή ουσία ημισφαιρίων λόγω αμαρτωμάτων και, επίσης σταθερές, βλάβες υποεπενδυματικά στις πλάγιες εγκεφαλικές κοιλίες και στο τμήμα του Μονρο (διακοιλιακό τμήμα), πάντα στα πλαίσια της οζώδους σκλήρυνσης.

Είχε προηγηθεί γενετική ανάλυση DNA δείγματος περιφερικού αίματος μετά από ενίσχυση με Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) και Αλληλούχηση Επόμενης Γενιάς (Next Generation Sequencing, NGS), η οποία έκανε λόγο για σημειακή μετάλλαξη στις κωδικοποιούσες περιοχές του γονιδίου TSC2, επιβεβαιωτική της νόσου.

Κατά την δερματολογική εξέταση, ο ασθενής παρουσίαζε διάσπαρτες πολυάριθμες ερυθρωπές και καφεοειδείς μη συρρέουσες βλατίδες διαφόρων με-



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Κλινική άποψη αγγειοϊνωμάτων προσώπου ασθενούς.



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Δερματικές εκδηλώσεις σε οσφύ, όνυχες. **Α.** Υποδόριο οζίδιο οσφύς, **Β.** Ογκίδια Koehen ονύχων άνω άκρων, **Γ.** Επιμήκειες σχισμές ονύχων κάτω άκρων.

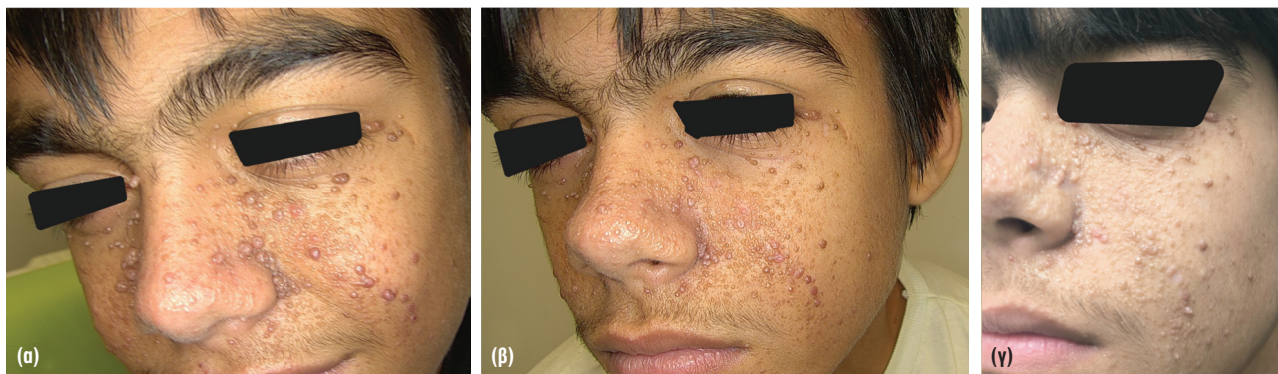
γεθών, αντιστοιχούσες σε αγγειοϊνώματα και αμαρτώματα. Εντοπίζονταν σε πρόσωπο, κυρίως σε ζυγωματικά, μύτη, βλέφαρα, πηγούνι (Εικόνα 1), τράχηλο, αυχένα, κορμό και μηρούς. Βρέθηκε ένα ευμέγεθες υποδόριο οζίδιο στην οσφύ, καθώς και περιονύχια αγγειοϊνώματα (ογκίδια Koehen) σε δεξιό αντίχειρα και αριστερό δείκτη και επιμήκειες σχισμές στα μεγάλα δάκτυλα των ποδιών, υποδηλωτικές μη κλινικά ορα-

τών ινωμάτων (Εικόνα 2). Τέλος, βρέθηκαν υπόχρωμες άτριχες κηλίδες στο αριστερό βρεγματικό τριχωτό και υπόχρωμες κηλίδες πρόσθια θωρακικά, ραχιαία, στον δεξιό βραχίονα, στις άκρες χείρες, στους μηρούς και οι πιο ευμεγέθεις στους γλουτούς άμφω, με μορφολογία δίκην φύλλου φλαμουριάς (Εικόνα 3).

Με επιβεβαιωμένη τη διάγνωση και σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία που αφορά σε επεμβα-



ΕΙΚΟΝΑ 3 | Υπομελανωτικές κηλίδες ασθενούς. **Α.** Άτριχη υπομελανωτική κηλίδα τριχωτού κεφαλής, **Β.** Υπομελανωτικές κηλίδες ράχης και δεξιού βραχίονα, **Γ.** Υπομελανωτική κηλίδα (ash leaf macule) δεξιού γλουτού.



ΕΙΚΟΝΑ 4 | Κλινική εξέλιξη αγγειοϊνωμάτων προσώπου μετά από συνεδρίες CO₂ LASER. **A.** Αρχική κλινική εικόνα, **B.** Μετά από μία συνεδρία CO₂ LASER, **Γ.** Μετά από 10 συνεδρίες CO₂ LASER.

τικές και μη επεμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, χορηγήθηκε τοπικά σιρόλιμους 0,2% σε βαζελίνη δις ημερησίως για 12 εβδομάδες χωρίς ανταπόκριση. Παράλληλα, πραγματοποιήθηκαν συνεδρίες εξάχνωσης με LASER διοξειδίου του άνθρακα (CO₂) στο πρόσωπο ανά δύο εβδομάδες, μετά τις οποίες παρατηρήθηκε σημαντική κλινική βελτίωση (Εικόνα 4), καθώς και μία συνεδρία κρυοθεραπείας ευρείας γωνίας στον αριστερό δείκτη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της ΟΣ, τα οποία επικαιροποιήθηκαν το 2021 από το International TSC Consensus Group (Πίνακας 1), οι παθογενετικές μεταλλάξεις των γονιδίων TSC1 ή TSC2 συνεπάγονται οριστική επιβεβαίωση διάγνωσης. Η παρουσία δύο μείζονων κλινικών χαρακτηριστικών ή ενός μείζονος και δύο ελασσόνων χαρακτηριστικών επίσης επιβεβαιώνουν τη νόσο¹². Στο περιστατικό που περιγράφεται εντοπίζονται οκτώ από τα μείζονα χαρακτηριστικά των διαγνωστικών κριτηρίων της ΟΣ: υπομελανωτικές κηλίδες, αγγειοϊνώματα, ινώματα ονύχων, όζοι εγκεφαλικού φλοιού, καρδιακά ραβδομύματα, υποεπενδυματικά οζίδια, SEGA και αγγειομυολιπώματα νεφρών.

Η κλινική εικόνα της ασθένειας οφείλεται σε διαταραχή στην κυτταρική διαφοροποίηση, πολλαπλασιασμό και μετανάστευση κατά τα πρώιμα στάδια της εμβρυογένεσης,⁵ λόγω αδρανοποιητικής μετάλλαξης των ογκοκατασταλτικών γονιδίων TSC1 και TSC2. Ως αποτέλεσμα, παράγονται παθολογικές εκδοχές των πρωτεϊνών αμαρτίνη και τουμπερίνη αντίστοιχα.^{7,13} Φυσιολογικά, το σύμπλοκο αμαρτίνης – τουμπερίνης καταστέλλει τη δραστηριότητα του mTOR μονοπατιού μέσω ρύθμισης της οδού σηματοδότησης της

3-κινάσης φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης. Στην ΟΣ, οι δομικές μεταβολές στο σύμπλοκο οδηγούν σε μόνιμη ενεργοποίηση της mTOR οδού, οπότε αναπτύσσονται αμαρτώματα σε πολλαπλά όργανα.^{1,6} Το γονίδιο TSC2 μεταλλάσσεται συχνότερα και επάγει βαρύτερη νευρολογική εικόνα σε σχέση με το TSC1.¹⁴

Συγκεκριμένα στο δέρμα, η απρόσφορη mTOR ενεργοποίηση εντοπίζεται στα ινοβλαστοειδή κύτταρα του χορίου, τα οποία υπερπαράγουν την επιρεγκουλίνη, έναν επιδερμικό αυξητικό παράγοντα. Η κυτταρική υπερπλασία και η συνοδός αγγειογένεση έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση και ανάπτυξη εφ' όρου ζωής των χαρακτηριστικών στην ΟΣ αγγειοϊνωμάτων προσώπου.^{15,16}

Τα αγγειοϊνώματα προσώπου, προεξάρχον κλινικό εύρημα του περιστατικού, παρατηρούνται στο 83% έως 90% των περιπτώσεων, συνήθως κατά την πρώτη δεκαετία ζωής και, πιο συγκεκριμένα, το τρίτο και τέταρτο έτος. Στην εφηβική ηλικία ο αριθμός των αγγειοϊνωμάτων τείνει να αυξάνεται και τυπικά σταθεροποιείται μετά την ενηλικίωση. Η μορφολογία τους είναι ημισφαιρική βλατιδώδης με χροιά που ποικίλει μεταξύ ιώδους και σαρκόχρους, ανάλογα με το βαθμό επικράτησης του αγγειακού ή του ινώδους στοιχείου αντίστοιχα.^{17,18} Εντοπίζονται κυρίως στα ζυγωματικά, στη ράχη της ρινός, ρινοπαραϊακά, στο μέτωπο και στον πώγωνα. Παρ' ότι συνήθως ασυμπτωματικά, τα αγγειοϊνώματα μπορεί να εμποδίζουν το οπτικό πεδίο, να αιμορραγούν αυτόματα ή να προκαλούν σοβαρή παραμόρφωση του προσώπου, επηρεάζοντας έτσι σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.¹⁹

Οι τυπικότερες υπομελανωτικές κηλίδες είναι μεγέθους άνω των 5χιλ και παρουσιάζουν έναν αιχμηρό και έναν στρογγυλό πόλο, προσομοιάζοντας φύλλο. Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι παρούσες κατά τη γέννηση ενώ, προϊόντος του χρόνου, ενδέχεται να

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια οζώδους σκλήρυνσης. Οριστική διάγνωση ΟΣ τίθεται επί παθογενετικής μετάλλαξης του TSC1 ή του TSC2 γονιδίου ή όταν πληρούνται είτε 2 μείζονα χαρακτηριστικά (εκτός του συνδυασμού λεμφαγγειομυομάτωσης και αγγειομυολιπωμάτων) είτε 1 μείζον και 2 ελάσσονα χαρακτηριστικά.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΟΣ

Μείζονα χαρακτηριστικά	Ελάσσονα χαρακτηριστικά
Υπομελανωτικές κηλίδες (≥3, τουλάχιστον 5 mm διάμετρος)	«Κονφετί» δερματικές βλάβες
Αγγειοϊνώματα (≥3) ή ινώδης πλάκα κεφαλής	Εντυπώματα οδόντων (≥3)
Ινώματα ονύχων (≥2)	Ινώματα στοματικού βλεννογόνου (≥2)
«Σαγρέ» πλάκα	Αχρωμική πλάκα αμφιβληστροειδούς
Πολλαπλά αμαρτώματα αμφιβληστροειδούς	Πολλαπλές νεφρικές κύστεις
Πολλαπλοί όζοι εγκεφαλικού φλοιού ή/και ακτινωτές γραμμές μετανάστευσης λευκής ουσίας	Μη νεφρικά αμαρτώματα
Υποεπενδυματικά οζίδια (≥2)	Σκληρυντικές οστικές βλάβες
Υποεπενδυματικό γιγαντοκυτταρικό αστροκύττωμα (SEGA)	
Καρδιακό ραβδομύωμα	
Λεμφαγγειομυομάτωση	
Αγγειομυολιπώματα (≥2)	

εμφανιστούν νέες παρόμοιες ή μικρότερες στρογγυλές κηλίδες, γνωστές ως «κονφετί» βλάβες.³

Παρούσες κατά τη γέννηση μπορεί να είναι και καφεοειδείς ή σαρκόχρες πλάκες που εντάσσονται στους σπίλους συνδετικού ιστού και περιγραφικά διακρίνονται σε «σαγρέ πλάκες» (shagreen patches) όταν βρίσκονται στην οσφυοϊερή χώρα και ινώδεις κεφαλικές πλάκες όταν εντοπίζονται μονόπλευρα στο μέτωπο, σε άλλο σημείο του προσώπου ή στο τριχωτό της κεφαλής, σε όλες τις περιπτώσεις ως μονήρεις αλλοιώσεις.^{1,3,20}

Τα ινώματα ονύχων ή ογκίδια Koenen παρατηρούνται συνήθως σε μεγαλύτερη ηλικία από το περιστατικό που περιγράφεται, μετά τη δεύτερη δεκαετία, και παρουσιάζουν προτίμηση στα κάτω άκρα και στο

γυναικείο φύλο. Η εμφάνιση επιμήκων σχισμών στις ονυχιαίες πλάκες, όπως αναφέρεται εδώ, είναι ενδεικτική προσβολής της μήτρας του όνυχος.³

Στο δερματολογικό σκέλος της θεραπευτικής της ΟΣ, για την αφαίρεση ή τη μείωση των αγγειοϊνωμάτων προσώπου έχουν δοκιμαστεί δερμοαπόξεση, χειρουργική αφαίρεση, ηλεκτροκαυτηριασμός και LASER εξάχνωση.^{3,15} Η τελευταία μέθοδος προτιμήθηκε ως λύση για τον ασθενή μας, καθώς σε ινώδεις εξωφυτικές βλάβες υπερέχει σε αποτελεσματικότητα το LASER διοξειδίου του άνθρακα (CO₂), αν και υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης υπερτροφικών ουλών, ενώ όταν επικρατεί το αγγειακό στοιχείο, το Έντονο Παλμικό Φως (Intense Pulsed Light, IPL) έχει πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα.²¹ Η χειρουργική αφαίρεση συχνά επιλέγεται μετά την εφηβεία, όταν τα αγγειοϊνώματα έχουν σταθεροποιηθεί σε μέγεθος. Τα επώδυνα ογκίδια Koenen αντιμετωπίζονται χειρουργικά, με ηλεκτροκαυτηριασμό ή LASER, με συχνές όμως υποτροπές.³

Στις μη επεμβατικές θεραπευτικές επιλογές εντάσσονται και οι p.o. αναστολείς mTORC1 (mammalian or mechanistic Target Of Rapamycin Complex 1), όπως ραπαμυκίνη, εβερόλιμους και σιρόλιμους, τόσο για τις συστηματικές εκδηλώσεις^{22,23} όσο και για τις δερματικές βλάβες, όταν αντενδείκνυται χειρουργείο και ο κίνδυνος αιμορραγίας κρίνεται σημαντικός, όπως στον ασθενή μας, ο οποίος δεν ήταν επιλέξιμος για χειρουργική επέμβαση λόγω ηλικίας. Η επιλογή της τοπικής εφαρμογής σιρόλιμους στηρίχθηκε σε σειρές περιστατικών όπου αναφέρεται ικανοποιητική ή και πλήρης υποχώρηση των αγγειοϊνωμάτων σε τοπικούς αναστολείς mTOR, σε αντίθεση με το παρόν περιστατικό, στο οποίο δεν υπήρξε ανταπόκριση.²⁴

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Παρ' ότι η σημαντική κλινική βελτίωση των αγγειοϊνωμάτων του ασθενούς κρίνεται ως ιδιαίτερα θετική, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η οζώδης σκλήρυνση είναι μια νόσος με σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις, ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις και καταλυτική επίδραση στην ποιότητα και, σε πολλές περιπτώσεις, το προσδόκιμο ζωής παιδιών και εφήβων. Το γεγονός αυτό καθιστά απόλυτη την προτεραιότητα της έγκαιρης διάγνωσης και της άμεσης κατάρτισης πολυσυστηματικής θεραπευτικής στρατηγικής και στοχοθεσίας. Η πρόληψη και η αποφυγή των σοβαρών επιβαρύνσεων της οζώδους σκλήρυνσης στη ζωή μιας πληθυσμιακής ομάδας αυτού του ειδικού βάρους είναι πολύ σημαντικός στόχος για να παρεκκλίνουμε απ' αυτόν στο ελάχιστο.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Northrup H, Kruger D, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):243-254.
2. Roach ES. Applying the lessons of tuberous sclerosis: The 2015 Hower Award Lecture. *Pediatr Neurol.* 2016;63:6-22.
3. Rodrigues DA, Gomes CM, Costa IMC. Tuberous sclerosis complex. *An Bras Dermatol.* 2012;87:184-96.
4. Hinton RB, Prakash A, Romp RL, et al. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001493.
5. Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr Ann.* 2017 Apr 1;46(4):e166-e171.
6. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):255-265.
7. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell.* 1993;75(7):1305-1315.
8. Curatolo P. Tuberous Sclerosis Complex: From Basic Science to Clinical Phenotypes. Cambridge university press; 2003.
9. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet.* 1999;64(5):1305-1315.
10. Teng JM, Cowen EW, Wataya-Kaneda M, et al. Dermatologic and dental aspects of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus statements. *JAMA Dermatol.* 2014;150.
11. Jacks SK, Witman PM. Tuberous sclerosis complex: an update for dermatologists. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(5):563-570.
12. Wang MX, Segaran N, Bhalla S, et al. Tuberous sclerosis: current update. *Radiographics.* 2021;41(7):1992-2010.
13. Au KS, Williams AT, Roach ES, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the united states. *Genet Med.* 2007;9(2):88-100.
14. Caban C, Khan N, Hasbani DM, et al. Genetics of tuberous sclerosis complex: Implications for clinical practice. *Appl Clin Genet.* 2016;10:1-8.
15. Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, et al. Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. *Drugs R D.* 2012;12:121-6.
16. Li S, Takeuchi F, Wang JA, et al. Mesenchymal-epithelial interactions involving epiregulin in tuberous sclerosis complex hamartomas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:3539-44.
17. Sadowski K, Kotulska K, Schwartz RA, et al. Systemic effects of treatment with mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:586-94.
18. Haemel AK, O'Brian AL, Teng JM. Topical rapamycin: a novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Arch Dermatol.* 2010;146:715-8.
19. Balestri R, Neri I, Patrizi A, et al. Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:14-20.
20. Valerón-Almazán P, Vitiello M, Abuchar A, et al. Topical rapamycin solution to treat multiple facial angiofibromas in a patient with tuberous sclerosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:165-6.
21. Weiss ET, Geronemus RG. New Technique Using Combined Pulsed Dye Laser and Fractional Resurfacing for Treating Facial Angiofibromas in Tuberous Sclerosis. *Lasers Surg Med.* 2010;42:357-60.
22. Franz DN, Agricola K, Mays M, et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma: 5-year final analysis. *Ann Neurol.* 2015;78:929-38.
23. Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J, et al. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17:479-85.
24. DiMario FJ Jr, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62:633-48.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Γεώργιος Σαρρής

email: drsarrisgeorgios@gmail.com