



Geliş Tarihi: 13.04.2016 / Kabul Tarihi: 26.04.2016

Olgu Sunumu

Dirençli Epilepsi Nöbetleri ile Seyreden Tuberoz Skleroz Olgusu: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

A Tuberos Sclerosis Case with Intractable Seizures: Case Report and Literature Review

Fatih YAKAR, Ümit EROĞLU, Onur ÖZGÜRAL, İhsan DOĞAN, Hasan UĞUR, Şükrü ÇAĞLAR

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Tuberoz Skleroz kompleksi (TSK) multipl sistem tutulumu olan hamartamatöz bir nörokütan sendromdur. Genetik geçişin 9. ve 16. kromozomlar üzerindeki gen lokusları ile olduğu kabul edilmektedir. Klasik triadı; adenoma sebaceum, mental retardasyon ve epilepsidir. Genetik aktarımlı epilepsinin dünyadaki en sık sebebidir. Sıklıkla infant çağında ilk semptom olarak nöbetlerle başlamasına rağmen geç dönemde de nöbetler ortaya çıkabilir. Nöbetlerin erken yaşta başlaması, sık nöbet geçirme ve üst üste seriler halinde nöbet geçirme epilepsinin dirençli seyredeceğine işaret eder. %90 hastada epilepsi ortaya çıkar ve bu hastaların %50-80'inde ilaca dirençli nöbetler mevcuttur. Epilepsinin tedavisinde ilk basamak medikal yaklaşımlardır, ancak ilaca dirençli olgularda cerrahi seçeneği mevcuttur.

Makalede ilaca dirençli Tuberoz Skleroz hastasına yönelik epilepsi cerrahisi ve literatür derlemesi sunulacaktır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Tuberoz skleroz, Epilepsi, Nörokütan sendrom

ABSTRACT

The Tuberos Sclerosis Complex (TSC) is a neurocutaneous hamartamatous syndrome with multiple system involvement. Genetic transmission is thought to occur with the gene loci on the 9th and 16th chromosomes. Adenoma sebaceum, mental retardation and epilepsy constitute the classical triad. TSC is the most common reason of genetically transduced epilepsy in the world. Although the first symptoms are often seizures in infants, these may also occur in the late ages. Epilepsy occurs in 90% and intractable seizures are present in 50-80% of the patients. The first step in the treatment of epilepsy is antiepileptic drugs, but surgery is an option for intractable patients.

In this paper, we present epilepsy surgery for an intractable Tuberos Sclerosis patient and review of the literature.

KEYWORDS: Tuberos sclerosis, Epilepsy, Neurocutaneous syndrome

■ GİRİŞ

Tuberoz Skleroz kompleksi otozomal dominant geçişli multisistem yerleşimli nörokütanöz bir sendromdur. İlk kez Von Recklinghausen tarafından 1862 yılında bir bebeğin otopsisin-

de kardiyak tümör ve beyinde sklerotik alanlar ile tarif edilmiştir. Bourneville ise hastalığı 1880 yılında sendrom olarak tanımlamıştır (13). Mültisistem tutulumlarından dolayı bugün hastalık Tuberoz Skleroz kompleksi olarak anılmaktadır.



Yazışma adresi: Fatih YAKAR

E-posta: yakarneurosurgery@gmail.com

Hastaların %92'sinde nöbet başlangıç semptomudur (7). Genetik aktarımlı epilepsinin dünyadaki en sık sebebidir. Nöbet başlangıcı genellikle infant ve erken çocukluk döneminde olmakla birlikte her yaşta nöbet başlangıcı görülebilmektedir.

Bu derlemede, ilaca dirençli epilepsi olan, bunun dışında herhangi bir sistemik tutulum olmayan hastamıza uyguladığımız epilepsi cerrahisini ve TSK'daki nöbetlerin tedavi seçenekleri hakkındaki literatür bilgisini sunacağız.

■ OLGU SUNUMU

Otuz yaşında erkek hasta jeneralize tonik klonik nöbetleri olması nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünde nöbetlerinin 10 yaşında kasılma tarzında başladığı, idrargayta inkontinansının eşlik etmediği öğrenildi. Hastanın nöbetlerinin ikili anti-epileptik (fenitoin ve levitirasetam) kullanımına rağmen günde 10-15 kez olduğu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde herhangi bir cilt lezyonu ve oftalmolojik patoloji saptanmadı. Standart testler kullanılarak yapılan IQ değerlendirmesi normal olarak saptandı. Benzer öyküsü olan herhangi bir aile üyesi bulunmamaktaydı. Yapılan üriner ultrasonografi ve ekokardiyografide patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın nörolojik muayenesi intakt olup yapılan kranial bilgisayarlı tomografide (BT) sol oksipital bölgede en geniş çapı 3x2 cm olan kalsifiye tuber ve subependimal yerleşimli milimetrik kalsifiye tuberler izlenmiştir (Şekil 1). Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise sol oksipitalde tüm sekanslarda hipointens sinyal özelliğinde 3x2 cm ölçülen kortikal-subkortikal alanlarda FLAIR sekansda hiperintens sinyal özelliğinde tuberler ve bu lezyonlardan ventriküle uzanan lineer hiperintensiteler izlenmiştir (Şekil 2). Yapılan uyku elektroensefalografi (EEG)'sinde ise nöbet odağı olarak sol oksipitaldeki lezyon gösterilmiştir.

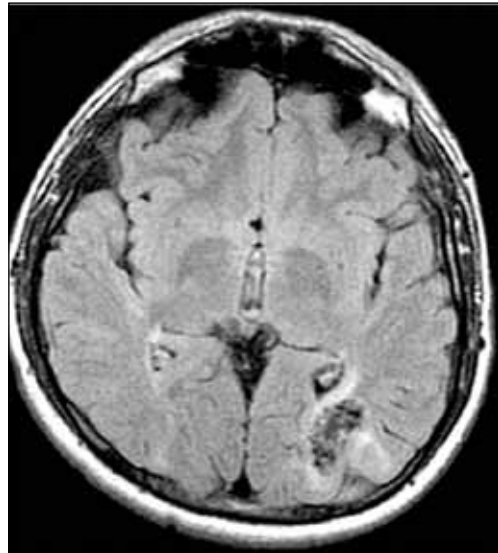
Dirençli epilepsi olarak kabul edilen hastaya kliniğimizde sol paryetooksipital kraniotomi ve gross total tümör eksizyonu yapıldı (Şekil 3). Hastanın erken postoperatif dönemde ikili anti-epileptik altında nöbet sayısı günde 2'ye kadar azalmış olup postoperatif 18. ayında hasta nöbetsiz olarak takip edilmektedir.

■ TARTIŞMA

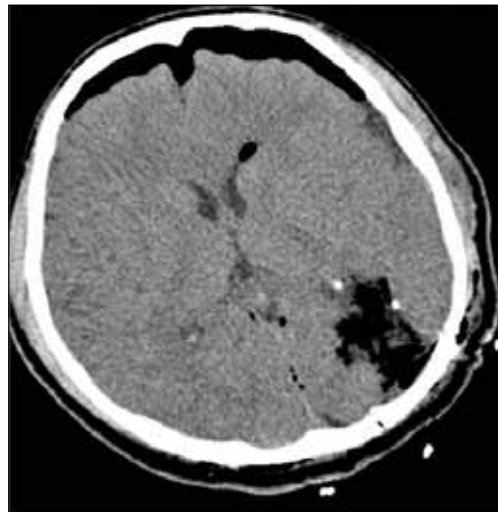
TSK otozomal dominant geçişli 5000-10000 doğumda bir görülen, multisistem yerleşimli nörokutanöz bir sendromdur (34). Genetik geçişin 9 ve 16'ncı kromozomlar üzerindeki gen lokusları ile olduğu kabul edilmektedir (26). Kromozom 16p13 geni tuberin, 9p34 geni ise hamartin üretir. TSK 1 geni 9p34 kromozomunda, TSK 2 geni ise 16p13 kromozomunda ifade edilmektedir ve her iki gende mutasyon mevcuttur (4,8). Tuberin hamartin kompleksinin hücre içi sinyal iletiminde önemli rolü olduğu ve hücre büyümesini kontrol ettiği gösterilmiştir (4). Beyin dokusunda TSK 1 ve TSK 2 genlerindeki mutasyonlar sonucu anormal glial diferansiyasyon gerçekleşir ve hücre proliferasyonu anormal yönde ilerler. Glial hücrelerin prekürsörleri subependimal periventriküler germinal matrikste yer alan pluripotent hücrelerdir. Gestasyonun 3. ve 5. ayları arasında nöronal prekürsörlerin göçü en yaygın olarak gerçekleşmektedir ve TSK'da izlenen serebral malformasyonlar bu dönemde oluşmaktadır (6).



Şekil 1: Aksiyal kesit BT'de kalsifiye lezyon.



Şekil 2: Aksiyal kesit MRG incelemesi.



Şekil 3: Postoperatif kontrol kranial BT.

Hamartomatöz lezyonlar tüm organlarda görülebilmekle birlikte başlıca cilt, santral sinir sistemi, böbrek, göz, kalp ve akciğerlerde izlenir (31,32). Klasik triadı; adenoma sebaceum, mental retardasyon ve epilepsidir (31,32). Hastamızda klasik triad bulgularından sadece epilepsi mevcut idi.

Adenoma sebaceum, periungual fibromlar, shagreen patch ve ash-leaf makülleri patognomonik deri lezyonlarıdır (14). Renal dokuda anjiyomyolipomlar, basit kistler, polikistik böbrek hastalığı ve renal karsinoma görülebilir (10). Kardiyak rabdomyoma infant ve çocukluk çağında en sık intrakardiyak tümördür ve TSK'lı hastaların %30-50'sinde görülebilmektedir (11). Akciğer dokusunda lenfanjiomyomatozis ve göz dokusunda ise anjiyofibrom, katarakt, şaşılık, koloboma ve iris depigmentasyonu bildirilmiştir (21,22,35). Bizim hastamızda herhangi bir sistemik bulgu saptanmamıştır.

TSK'daki klasik santral sinir sistemi bulguları kortikal tuberler, subependimal nodüller, subependimal dev hücreli astrositoma ve beyaz cevher anormallikleridir. Nöbetler, mental retardasyon ve davranış bozukluklarından bu yapısal anormallikler sorumlu tutulmaktadır (6,15,31,32).

Kortikal tuberler hastaların %95'inde görülür (16). Tuberler sıklıkla yüzeysel kortikal ve subkortikal alanlarda giruslar boyunca uzanır ve beyaz gri cevher bileşkesinde yer alır (16). Tuberler en iyi MRG'de saptanır ve T1 sekansta hipointens, T2 ve Flair sekanlarda hiperintens izlenir (16). 179 TSK hastasında O'Callaghan ve ark. tarafından yapılan popülasyon çalışmasında 10 hastanın dev hücreli astrositom nedeni tedavi aldığı, 41 hastada ise MR incelemesi olup 39 unda subependimal nodüller saptandığı bildirilmiştir (3).

TSK'da daha az sıklıkta olmak üzere korpus kallozum agenezisi, kortikal displazi, lineer ve giriform serebellar kalsifikasyonlar, serebellar nodüller, beyaz cevher kalsifikasyonları, serebellar hemisfer- vermis agenezi-hipoplazisi, beyin sapı ve 4.ventrikül subependimal nodülü ve tuberleri izlenebilmektedir. Küçük bir hasta grubunda anevrizma ve moya moya hastalığı saptanmıştır (9).

Nöbet başlangıcı genellikle infant ve erken çocukluk döneminde olmakla birlikte her yaşta nöbet başlangıcı görülebilmektedir. Etkilenen çocukların %50-80'inde nöbetler ilaca dirençli olma eğilimindedir (1,18). Nöbetlerin erken yaşta başlaması, sık nöbet geçirme ve üst üste seriler halinde nöbet geçirme epilepsinin dirençli seyredeceğine işaret eder (2,5). Vignoli ve ark. tarafından yapılan bir popülasyon çalışmasında ilaç direnci %37 olarak saptanmıştır (39). TSK hastalarında absans nöbet şimdye kadar tariflenmemiş olmakla birlikte diğer nöbet türlerinin hepsi bildirilmiştir. Fokal serebral patolojiden dolayı jeneralize ya da jeneralize olmayan parsiyel motor ve kompleks parsiyel nöbetler en sık nöbet tipidir (12). TSK'da fokal nöbetler ve bununla uyumlu EEG ve MRG bulguları olması halinde prognoz daha iyi olmaktadır (33). Bizim hastamızda jeneralize tonik klonik nöbetler mevcut idi.

Tuberler içerdikleri displastik nöronal yapılardan dolayı normal kortikal mimariyi bozar ve yüksek seviyede epileptojeniktirler (6). Yates ve ark. tarafından 125 TSK tanılı çocukta yapılan araştırmada %91 oranında epilepsi saptanmış ve %65'inde entellektüel kayıp saptanmıştır (IQ<70) (42). Bizim hastamızda yapılan standart testlerde entellektüel kayıp saptanmamıştır.

İnfanıl spazm TSK hastalarının üçte birinde ortaya çıkmaktadır ve etkilenen infantların %70'inde ilk ortaya çıkan semptomdur. EEG'de hipsaritmi bulgusu izlenir. İnfantlarda yaşamın özellikle 4. ve 5. ayında ortaya çıkar. Fleksör, ekstansör ve mikst tarzda spazmlar izlenebilmekle birlikte baş çevirme, nistagmus, tonik göz deviasyonu ve unilateralektremite hareketleri ile klasik infantil spazmdan ayrılırlar (7).

Epilepsi tedavisinde ilk basamak medikal tedavidir. Medikal tedavide adrenokortikotropik hormon (ACTH), vigabatrin ve Mtor inhibitörleri (sirolimus, everolimus) kullanılmaktadır (40). TSK hasta grubunda ilaca dirençli epilepsi daha sık görülmektedir. Tüberlerlerde yapılan genetik çalışmalarda multidrug rezistan ilişkili protein 1'in ekspresyonu olduğu izlenmiştir ve bu durum TSK'daki ilaç rezistansını açıklamaktadır (25).

Antikonvülzanlarla nöbet kontrol altına alınmadığı zaman ketojenik diyet, vagal sinir stimülatörü ve tuberlerin fokal cerrahi rezeksiyonu denenebilmektedir. Ketojenik diyetin dirençli epilepside hangi mekanizmalarla fayda gösterdiği gösterilememiştir (37).

Tekrarlayan nöbetlerin gelişmekte olan beyin dokusuna vereceği zararın farklı olduğu klinik çalışmalarda (24) ve hayvan modellerinde (21) gösterilmiştir. Çocukluk çağı epilepsilerinde erken tedavi ile nöbet kontrolünün sağlanması, tekrarlayan nöbetlerin nöronal gelişime vereceği hasarın engellenmesi, yaşam kalitesinin sağlanması, ilaç kullanımına bağlı gelişebilecek komplikasyonların önüne geçilebilmesi açısından önemlidir (38). Dirençli epilepsilerin tedavisinde cerrahi seçenek son yıllarda ön plana çıkmıştır (41).

Cerrahi olarak rezeksiyon ve palyatif seçenekler ortaya konulmuştur. Tübektomi, lobektomi, multilober rezeksiyon ve hemisfektomi rezeksiyon cerrahileridir. Palyatif cerrahi olarak kallozotomi ve vagal sinir stimülasyonu seçenekler arasındadır (40). Vagal sinir stimülatörü medikal tedaviye yanıtız, cerrahi seçeneği olmayan hastalarda bir yöntem olarak ortaya çıkmakla birlikte dirençli epilepsilerde istatistiksel olarak anlamlı bir faydası gösterilememiştir (28).

Nöbet kontrolünde fokal epileptojenik tüberlerin eksizyonu faydalı görünmektedir (19,20). Epileptojenik bölgenin doğru tanımlanması cerrahi faydalanım açısından önemlidir (15). Multipl kortikal tuberlerle seyretmesinden dolayı nöbeti başlatan odağı tespit etmek zordur (19,20). Bu sebepten dolayı MRG'de izlenen lezyonlardan odak olanı saptamak amacıyla video-EEG ile odak tespiti yapılması gerekmektedir. Eğer bu mümkün olmazsa subdural elektrotlarla invaziv girişimler gerekebilecektir (23). En iyi nöbet kontrolü non-eloquant bölgede tek odak saptanan hastaların cerrahisinde elde edilmiştir (19,20). Bizim hastamızda da yapılan MRG ve EEG incelemesinde tek bir odak bulunmakta idi.

Işık ve ark. infantil spazm nedeniyle video-EEG'de temporal odak saptanması üzerine opere ettikleri ve subependimal dev hücreli astrositoma patolojisi saptanan hastada %90 nöbet kontrolü sağlanmıştır (17). Telfeian ve ark. sundukları dirençli epilepsi, mental retardasyon ve infantil spazm öyküsü olan hastalarında sağ foramen monro seviyesindeki baskı yaratan lezyonun patolojisi subependimal dev hücreli astrositoma saptanmış olup hastada postoperatif dönemde gelişen hidro-

sefali sonrasında hasta kaybedilmiştir (36). Overwater ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada 71 TSK'lı çocuğun 5'ine cerrahi yapılmış ve dördünde nöbetler kontrol altına alınmıştır (27). Ravindra ve ark. yaptıkları tek merkezli retrospektif çalışmada, opere edilen 37 TSK hastasını International League Against Epilepsy (ILAE) skalasını kullanılarak değerlendirmiş. Nöbetsizlik sağlanan hasta grubu ILAE Class 1 olarak değerlendirilmiş ve hastaların %56,8'i Class 1 olarak saptanmıştır (30). Puertas-Martin ve ark. tarafından 30 TSK hastasına yönelik yapılan retrospektif çalışmada 19 hastada ilaca dirençli epilepsi saptanmış ve 8 hastaya cerrahi uygulanmıştır (29). Bizim hastamızda cerrahi sonrası nöbet kontrolü sağlanmıştır.

■ SONUÇ

Tuberoz Skleroz kompleksi epilepsinin çoğunlukla ilk bulgu olarak ortaya çıktığı bir hastalıktır. İlk tedavi seçeneği medikal tedavi olmakla birlikte, ilaca dirençli olgularda farklı cerrahi seçenekler mevcuttur. Tek odak saptanan olgularda nöbet kontrolü daha başarılıdır. TSK'da nöbet sağaltımı için cerrahi her zaman önemli bir seçenektir.

■ KAYNAKLAR

1. Aboian MS, Wong-Kissel L, Rank M, Wetjen NM, Wirrell EC, Witte RJ: SISCOM in children with tuberous sclerosis complex-related epilepsy. *Pediatr Neurol* 45(2):83-88, 2011
2. Aicardi J: Epilepsy in brain-injured children. *Dev Med Child Neurol* 32(3):191-202, 1990
3. O'Callaghan FJ, Martyn CN, Renowden S, Noakes M, Presdee D, Osborne JP: Subependymal nodules, giant cell astrocytomas and the tuberous sclerosis complex: A population-based study. *Arch Dis Child* 93: 751-754, 2008
4. Cheadle JP, Reeve MP, Sampson JR, Kwiatkowski DJ: Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Hum Genet* 107: 97-114, 2000
5. Chevrie JJ, Aicardi J: Convulsive disorders in the first year of life: Persistence of epileptic seizures. *Epilepsia* 20(6): 643-649, 1979
6. Christophe C, Sekhara T, Rypens F, Zierysen F, Christiaens F, Dan B: MRI spectrum of cortical malformations in tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 22: 487-493, 2000
7. Curatolo P, Seri S, Verdecchia M, Bombardieri R: Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 23: 502-507, 2001
8. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, Choy YS, Reeve MP, Thiele E: Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 68: 64-80, 2001
9. DiMario FJ: Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 19: 650-657, 2004
10. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES: Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis. *J Urol* 160:141-145, 1998
11. Freedom RM, Lee KJ, MacDonald C, Taylor G: Selected aspects of cardiac tumors in infancy and childhood. *Pediatr Cardiol* 21: 299-316, 2000
12. Gomez MR: Natural history of cerebral tuberous sclerosis. Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH (ed), *Tuberous Sclerosis Complex*, üçüncü baskı, New York: Oxford University Press, 1999:29-46
13. Hanno R, Beck R: Tuberous sclerosis. *Neurologic Clinics* 5: 351-359, 1987
14. Harper JI: Tuberous sclerosis complex. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds), *Textbook of Dermatology*, altıncı baskı, United Kingdom: Blackwell Science, 1998: 384-388
15. Hunold A, Haueisen J, Ahtam B, Doshi C, Harini C, Camposano S, Warfield SK, Grant PE, Okada Y, Papadelis C: Localization of the epileptogenic foci in tuberous sclerosis complex: A pediatric case report. *Front Hum Neurosci* 26 (8):175, 2014
16. Inoue Y, Nemoto Y, Murata R, Tashiro T, Shakudo M, Kohno K, Matsuoka O, Mochizuki K: CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis. *Brain Dev* 20: 209-221, 1998
17. Işık U, Dinçer A, Sav A, Özek MM: Basal ganglia location of subependymal giant cell astrocytomas in two infants. *Pediatr Neurol* 42: 157-159, 2010
18. Jansen FE, Huiskamp G, van Huffelen AC Bourez-Swart M, Boere E, Gebbink T, Vincken KL, van Nieuwenhuizen O: Identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis: A comparison of high-resolution EEG and MEG. *Epilepsia* 47: 108-114, 2006
19. Jarrar RG, Buchhalter JR, Raffel C: Long-term outcome of epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis. *Neurology* 62: 479-481, 2004
20. Karenfort M, Kruse B, Freitag H, Pannek H, Tuxhorn I: Epilepsy surgery outcome in children with focal epilepsy due to tuberous sclerosis complex *Neuropediatrics* 33:255-261, 2002
21. Karnam HB, Zhou JL, Huang LT, Zhao Q, Shatskikh T, Holmes GL: Early life seizures cause long-standing impairment of the hippocampal map. *Exp Neurol* 217(2):378-387,2009
22. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, Sato T, Souma S, Kondo T, Hayashi S, Minami M, Uekusa T, Fukuchi Y, Suda K: Lymphangiogenesis in lymphangiomyomatosis: Its implication in the progression of lymphangiomyomatosis. *Am J Surg Pathol* 28: 1007-1016, 2004
23. Lachhwani DK, Pestana E, Gupta A, Kotagal P, Bingaman W, Wyllie E: Identification of candidates for epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis. *Neurology* 64: 1651-1654, 2005
24. Laurent A, Arzimanoglou A: Cognitive impairments in children with non-idiopathic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 47: 99-102, 2006
25. Lazarowski A, Lubieniecki F, Camarero S, Pomata H, Bartuluchi M, Sevlever G, Taratuto AL: Multidrug resistance proteins in tuberous sclerosis and refractory epilepsy. *Pediatr Neurol* 30: 102-106, 2004
26. Morris BS, Garg A, Jadhav PJ: Tuberous sclerosis: A presentation of less-commonly encountered stigmata. *Austral Radiol* 46: 426-430, 2002
27. Overwater IE, Bindels-de Heus K, Rietman AB, Ten Hoopen LW, Vergouwe Y, Moll HA, de Wit MC: Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 56(8):1239-1245, 2015

28. Parain D, Penniello MJ, Berquen P, Delangre T, Billard C, Murphy JV: Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol* 25: 213-216, 2001
29. Puertas-Martin V, Carreras-Saez I, Marana A, Ruiz-Falco Rojas ML, Cantarin-Extremera V, Calleja-Gero ML: Therapeutic possibilities in refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Rev Neurol* 58(12):529-535, 2014
30. Ravindra A, Tenney J, Horn PS, Greiner HM, Holland KD, Leach JL, Gelfand MJ, Rozhkov L, Fujiwara H, Rose DF, Franz DN, Mangano FT: Long-term outcomes of resective epilepsy surgery after invasive presurgical evaluation in children with tuberous sclerosis complex and bilateral multiple lesions. *J Neurosurg Pediatr* 15: 26-33, 2015
31. Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H: Tuberous sclerosis consensus conference: Recommendations for diagnostic evaluation. *J Child Neurol* 14: 401-407, 1999
32. Roach ES, Gomez MR, Northrup H: Tuberous sclerosis complex consensus conference: Revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 13: 624-628, 1998
33. Romanelli P, Verdecchia M, Rodas R, Seri S, Curatolo P: Epilepsy surgery for tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 31(4): 239-247, 2004
34. Rosser T, Panigrahy A, McClintock W: The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: A review. *Semin Pediatr Neurol* 13: 27-36, 2006
35. Rowley SA, O'Callaghan FJO, Osborne JP: Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: A population based study. *Br J Ophthalmol* 85: 420-423, 2001
36. Telfeian A, Judkins A, Younkin D, Pollock A, Crino P: Subependymal giant cell astrocytoma with cranial and spinal metastases in a patient with tuberous sclerosis. *J Neurosurg Pediatrics* 100:498-501, 2004
37. Thiele EA: Assessing the efficacy of antiepileptic treatments: The ketogenic diet. *Epilepsia* 44: 26-29, 2003
38. Van Empelen R, Jennekens-Schinkel A, Van Rijen PC, Helders PJ, Van Nieuwenhuizen O: Health-related quality of life and self-perceived competence of children assessed before and up to two years after epilepsy surgery. *Epilepsia* 46(2):258-271, 2005
39. Vignoli A, La Briola F, Turner K, Scornavacca G, Chiesa V, Zambrelli E, Piazzini A, Savini MN: Epilepsy in TSC: Certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia* 54(12): 2134-2142, 2013
40. Wang S, Fallah A: Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis complex: Current and emerging options. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10: 2021-2030, 2014
41. Yalnizoğlu D, Hirfanoğlu T, Serdaroğlu A, Turanlı G, Topçu M: Çocukluk çağında dirençli epilepsi: Epilepsi cerrahisi öncesi değerlendirme ve tedavi yaklaşımları. *Epilepsi* 18(1):7-14, 2012
42. Yates J, MacLean C, Higgins J, Humphrey A, Maréchal K, Clifford M, Carcani-Rathwell I: The Tuberous Sclerosis 2000 Study: Presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child* 96: 1020-1025, 2011