

Tuberoskleroz: Epidemiyoloji ve Klinik Tuberous Sclerosis: Epidemiology and Clinical Features

Cemile Büşra Ölçülü¹

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
Health Sciences University, Zeynep Kâmil Women And Children Diseases Training And Research Hospital, Department of Pediatric Neurology, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş: Tuberoskleroz Kompleksi (TSC), TSC1 ve TSC2 genlerindeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan, otozomal dominant kahtılan ve birçok organda benign tümörler (hamartomlar) ile karakterize genetik bir hastalıktır. Klinik tabloda nöbetler, gelişimsel gecikme, zihinsel yetersizlik, deri lezyonları ile birlikte kalp, akciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları gibi çok çeşitli bulgular görülebilmektedir. Hastalığın şiddeti bireyler arasında geniş bir yelpazede değişkenlik göstermekte; bazı olgularda hafif seyrederken, bazı olgularda ciddi klinik sorunlara yol açmaktadır. Tanı sürecinde klinik değerlendirme, görüntüleme yöntemleri ve genetik testlerin birlikte kullanıldığı multidisipliner yaklaşım, erken tanıyı kolaylaştırmakta, tanı gecikmelerini azaltmakta ve etkin semptom kontrolü sağlayarak hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini artırmaktadır.

Sonuç: Tuberoskleroz Kompleksi, çoklu organ tutulumuyla seyreden heterojen bir hastalık olup erken tanı ve multidisipliner izlem, hastalığın seyrinin iyileştirilmesinde temel rol oynamaktadır. Klinik bulguların zamanında tanınması, uygun tedavi ve düzenli takip ile semptomların kontrol altına alınması mümkün olmakta ve bireylerin yaşam kalitesi önemli ölçüde artırılabilir.

Anahtar Sözcükler: Tuberoskleroz kompleksi, TSC1, TSC2, hamartom, multisistem tutulum, genetik hastalık, multidisipliner yaklaşım

ABSTRACT

Introduction: Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is a genetic disorder caused by mutations in the TSC1 and TSC2 genes and inherited in an autosomal dominant manner, characterized by the development of benign tumors (hamartomas) in multiple organs. Clinical manifestations include seizures, developmental delay, intellectual disability, skin abnormalities, and dysfunction of the heart, lungs, and kidneys. The severity of the disease varies widely among individuals, ranging from mild involvement to severe clinical impairment. A multidisciplinary approach that integrates clinical evaluation, imaging techniques, and genetic testing facilitates comprehensive management, reduces diagnostic delays, optimizes symptom control, and improves the quality of life of patients and their families throughout all stages of life.

Conclusion: Tuberous Sclerosis Complex is a heterogeneous disorder with multisystem involvement, and early diagnosis and multidisciplinary follow-up play a crucial role in improving disease outcomes. Timely recognition of clinical manifestations and appropriate treatment strategies enable better symptom control and significantly enhance the quality of life of affected individuals.

Keywords: Tuberous sclerosis complex, TSC1, TSC2, hamartoma, multisystem involvement, genetic disorder, multidisciplinary approach

Cite this article as: Ölçülü CB. Tuberoskleroz: Epidemiyoloji ve Klinik. YIU Sağlık Bil Derg 2025;(6) Ek 2:1-4. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1864158>

Giriş

Tarihçe

Tuberoskleroz kompleksi (TSC) ile ilgili ilk tıbbi bilgiler 19. yüzyıla kadar uzanmaktadır. 1835 yılında dermatologlar tarafından tanımlanmıştır. 1862'de daha kapsamlı bir olgu, kısa bir süre yaşamış bir yenidoğanda kalp ve beyin tümörleri tespit eden Recklinghausen tarafından sunulmuştur. Bourneville 1880'de hastalığı ilk kez karakterize eden kişi olarak kabul edilir. 1800'lerin sonu ve 1900'lerin başında bilimsel literatürde çok

sayıda klinik rapor bulunabilir. Bunlar arasında, 1908'de Nörolog Vogt, hastaların en az 1/3'ünün normal zekaya sahip olduğunu fark ederek epilepsi, idiyosi ve adenoma sebaceum'dan oluşan bir tanı üçlüsü oluşturmuştur. Günümüzdeki haliyle hastalık ilk olarak Gomez tarafından 1979'da tam olarak tanımlanmıştır ve hastalığın çoğu yönünü ele alıp TSC belirtilerinin tek bir klinik disiplinin ötesine uzandığı kabul edilmiştir (1-4). Gelişmiş moleküler genetik teknikleri, 1990'larda TSC1 ve TSC2'nin klonlanmasını sağlayarak genetik test, genotip-fenotip korelasyonları, genetik danışmanlık TSC için yeni bir

çağ açmıştır (2). TSC1 veya TSC2 genlerindeki inaktive edici mutasyonların mTORC1 yolak aktivasyonuna yol açtığı ve bu yolun farmakolojik olarak inhibe edilebileceğinin keşfi, Tuberoskleroz Kompleksi (TSC) tedavisinde gerçek anlamda bir dönüm noktası oluşturmuştur. Bu bulgu, mTOR inhibitörleri devrimi olarak adlandırılan yeni bir tedavi paradigmasının doğmasına zemin hazırlamıştır. 1990'lı yılların sonlarında, her biri TSC'den etkilenen bir çocuğun annesi olan Adrienne Cohen, Susan Diaz, Linda Hamm ve Verna Morris tarafından National Tuberos Sclerosis Association kurulmuş; bu kuruluş 2000 yılında Tuberos Sclerosis Alliance adını almıştır. Tuberos Sclerosis Alliance zamanla; sağlık profesyonelleri ve aileler için güvenilir bilgi sağlayan, klinik ve temel bilim araştırmalarını destekleyen, TSC hastalarını, ailelerini ve daha geniş TSC topluluğunu güçlendiren uluslararası ölçekte etkili bir hasta destek ve savunuculuk kuruluşuna dönüşmüştür (1,2).

Epidemiyoloji

İnsidansı her canlı doğumda 1/6.000 ile 1/10.000 arasında değişir. Genel prevalansı 1/20.000'dir. Klinik prezentasyon değişkendir. Tüm ırk gruplarında eşit görülür. Bilgisayarlı tomografi (BT) taramasının icat edilmesinden önce yaygınlığının çok daha düşük olduğu düşünülüyordu, ancak görüntüleme yöntemlerinin ve genetiğin tanıda etkinliğinin artmasıyla daha net veriler elde edilebildi (3). Gunther ve Penrose tarafından 1935'te tahmini insidans yöntemleri ile zihinsel engelli hastanelerde TSC prevalansının 1/300 olduğunu bulmuşlardır. İnceledikleri popülasyondaki zihinsel engellilik sıklığı %1 ve bu nedenle de TSC'nin genel prevalansının 1/30.000 olduğunu tahmin etmişlerdir. 1968'de Polonya'da yapılan benzer bir çalışma 1/23.000 tahmini vermiştir (4). İlk uygun epidemiyolojik araştırma 1968'de Oxford Bölgesi'nde gerçekleştirilmiş ve prevalans 1/100.000 bulunmuştur. Daha yakın zamanda, prevalans Oxford Bölgesi'nde Hunt ve Lindenbaum tarafından yeniden tahmin edilmiş ve 65 yaşın altındaki kişiler için 1/29.000 bulunmuştur. Epidemiyoloji ile ilgili önemli yayınlardan biri olan Osborne ve ark, 31 Ağustos 1986 tarihli nüfus sayımı verilerine göre incelediklerinde, etkilenen 83 bireyin o tarihte hayatta olduğu ve çalışma bölgesinde yaşadığı bilinmekte olduğu ve böylece genel yaygınlık oranının 1/ 34.107 olduğunu belirtmiştir. 5 yaşın altındaki bireylerde yaygınlık 1/15.476'dir. Hastalığın 1/5.800'lük bir doğum insidansına sahip olduğu belirtilmiştir (4). Almanya'dan yapılan çalışmalarda da TSC'nin yıllık insidans oranının yaklaşık 1/6.760-1/13.520 canlı doğumdur (4-6).

Klinik

TSC'nin klinik özellikleri çeşitlidir ve birden fazla sistemi içerir (7,8). 2012 Uluslararası TSC Konsensus kararları 2021'de revize edilmiştir (9-11). Kortikal displazi terimi yerine kortikal tuberler ve radial migrasyon çizgileri daha açıklayıcı bulunmuş; ayrıca sklerotik kemik lezyonları da minor kriterlere eklenmiştir. Sistemlerle ilgili önemli önerilerde bulunulmuş;

klinik kriterleri karşılamayıp genetik şüphesinde genetik danışmanlık ve test önerilmiştir. TSC şüphesinde yaştan bağımsız beyin görüntüleme yapılması, tanı anında hiç nöbet olmasa bile ebeveynlerin nöbet konusunda bilgilendirilmesi, tanı anında rutin elektroensefalografi (EEG) çekilmesi, TSC ilişkili nöropsikiyatrik bulguları değerlendirmenin unutulmaması, ayrıntılı dermatolojik dental oftalmolojik muayenenin önemi gibi öneriler yer almıştır (9,10).

Deri Bulguları

Deri muayenesi, TSC tanısında kritik bir rol oynar; özellikle ilk nöbet ya da şüpheli nörolojik belirtilerde hipomelanotik maküllerin varlığı tanıya ışık tutabilir. Hipomelanotik maküller TSC hastalarında en sık ve en erken görülen deri bulgularındandır. Birçok olguda doğumda veya yaşamın ilk aylarında ortaya çıkar. Maküllerin şekli değişkendir: oval ("ash-leaf" tipi), poligonal ya da konfeti benzeri çok küçük noktalar tarzında olabilir. Wood ışığı ile değerlendirme özellikle yenidoğanlarda veya deri rengi açık bireylerde lezyonları daha görünür hale getirebilir. En çok gövde ve alt ekstremitelerde yerleşir. Toplamda en az üç adet ve her biri en az 5 mm çapa sahip hipomelanotik makül olması önemli bir majör kriterdir (8). Bazı TSC olmayan bireylerde de bir veya iki hipomelanotik makül görülebilir; bu nedenle lezyon sayısı klinik yorum açısından önem taşır. TSC hastalarında hipomelanotik maküllerin, mTORC1'nin sürekli aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup, azalmış pigmentasyonun mTOR yolak aktivasyonuna bağlı melanosom biyogenezindeki bozukluklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Shagreen lekesi, genellikle lumbosakral bölge yerleşimli pürtüklü kabuğa benzer bir bağ dokusu nevüsüdür. Çoğu olguda doğumda veya erken çocukluk döneminde görülse de tanı erişkin döneme kadar gecikebilir. Tedavide kozmetik veya fonksiyonel şikâyet olmadıkça gözlem yeterlidir; estetik şikâyet halinde cerrahi eksizyon, lazer veya doku şekillendirici müdahaleler düşünülebilir; lezyon nadiren malign dönüşüm gösterir (3,10). Ungual fibromlar tipik olarak periungual olarak görülse de subungual yerleşim de olabilir. En sık ayak tırnaklarında görülen unguinal fibromlar, epidermiste kalınlaşmış (akantoz), stromada ise damarlarla çevrili kollajen fibriller içerir. Tedavi açısından topikal rapamisin (sirolimus) kullanımı, subungual fibromlarda başarılı sonuçlar göstermiştir ve tırnak deformitesinin düzelmesine yol açabilir. Yüz anjiofibromları vasküler komponent ve fibrozis içeren fibro-epitelial hamartomlardır. Dermiste damar genişlemesi ve fibröz dokunun bileşimi tipiktir. TSC'nin en karakteristik deri bulgularından biridir; genellikle burun ve yanaklara yerleşen küçük, kırmızı-pembe papül veya nodüller şeklindedir. Orta çocukluk döneminde (genellikle 2-5 yaş sonrasında) belirginleşir ve ergenlikte daha belirgin hale gelebilir; kozmetik ve psikososyal açıdan hastalar için önemli olabilir. Tedavi seçenekleri olarak son yıllarda topikal sirolimus/rapamisin uygulamaları, birçok çalışmada lezyon boyutu ve eritemde belirgin düzelme göstermiştir ve güvenli bulunmuştur; ayrıca lazer, cerrahi eksizyon veya kombinasyon tedavileri de kullanılmaktadır. Fibröz sefalik plaklar, dermiste kalınlaşmış,

düzensiz kollajen demetleri, azalmış elastik lifler, artmış vaskülarite ve fibro-folliküler yapılara benzer değişiklikler içerir. Pürüzlü veya düz olabilir; renk olarak deri renginden kahverengiye ya da pembe-kırmızıya kadar değişir. Klasik olarak alın bölgesinde görülse de diğer yüz bölgelerinde, ense ve saçlı deride de ortaya çıkabilir. Doğumda veya erken çocukluk döneminde görülse de tanı erişkin döneme kadar gecikebilir. Genellikle kozmetik amaçlı ameliyat, lazer veya diğer yaklaşım düşünülebilir; ancak bazı hastalarda izlem de tercih edilir (9-11).

Diş Bulguları

TSC’de diş minesi defektleri %50-100 oranında görülmektedir. Diş minesinde beyaz lekeler, çukurlaşmalar veya çizgilenmeler şeklinde ortaya çıkar. Özellikle süt ve daimî dişlerde önemli bir bulgudur. İlk diş çıktığında veya en geç 12 aylıkken temel ağız muayenesi yapılmalı ve diş hekimine yönlendirilmelidir. Genel popülasyonda tek lezyonlar görülebilir, ancak birden fazla lezyonda TSC ile ilişkili diğer bulguların taranması önerilmektedir. Enamel çukurlar Küçük (1–2 mm) çukurcuklar şeklinde gözlenir, genellikle simetrik yapıda ve çoğu zaman üst kesici ve alt premolar dişlerde belirgindir. Santral tüberküllerin sıklığı yaklaşık %15’tir. Japonlar da dahil olmak üzere Çin-Amerikan gruplarında en sık görülürken, Batı Avrasya, Afrika ve Yeni Gine popülasyonlarının çoğunda çok nadirdir. TSC hastalarında santral tüberküller bulunduğu, subependimal dev hücreli astrositom (SEGA), subependimal nodül (SEN), epilepsi, zihinsel engellilik ve otizm spektrum bozukluğu gibi gelişimsel bozukluklar gibi ciddi eşlik eden nörolojik hastalıkların olasılığı daha yüksek; ancak diğer organlarda (deri, kalp, böbrek veya akciğer) oral bulgularla bir ilişki bulunmamıştır. TSC’ye bağlı oral fibromlar (%20-50) sıklıkla dil, diş eti veya damak bölgesinde görülebilir. Özellikle mTOR inhibitörleri kullanan hastalarda diş eti hiperplazisi ve oral mukozite rastlanabilir. Ayrıntılı diş muayenesi en az 6 ayda 1 yapılmalıdır. Mine çukurları fissür örtücüler florür gibi koruyucu önlemlerle yönetilebilir, bunlar başarısız olursa restorasyonlarla tedavi edilebilir. Semptomatik veya deforme edici oral fibromlar ve kemikli çene lezyonlarında ise cerrahi tedavi düşünülür (11,12).

Göz Bulguları

Göz bulguları genellikle doğum sonrası çocukluk döneminde tespit edilir ve yaşam boyu izlem gerektirir. TSC tanısı almış tüm bireylerde, retinal hamartomlar ve retinal akromik yamalar açısından tarama yapmak için temel bir oftalmolojik değerlendirme önerilir. TSC’li hastaların %30 ila %50’sinde retinal hamartomlar görülür, olguların %43’ünde bilateral ve %40’ında multipldir. Bu lezyonlar en sık arka kutupta, vasküler arkadlar boyunca ve optik sinire bitişik olarak yerleşir. Üç tipi vardır; yüzeysel nonkalsifiye somon rengi yarı saydam lezyonlar, multilobüle lezyonlar (kalsifiye), kalsifiye nodüller yarı saydam düz lezyonlar. Multilobüle hamartomlar ‘mulberry’ (dut benzeri) görünümde olup en sık rastlanan tiptir. Genellikle

hamartomlar asemptomatiktir; ancak nadiren görme kaybına, retina dekolmanına veya vitreus hemorajisine yol açabilir. Retinal akromik lekeler TSC hastalarında %30-35 oranında görülür, retina çevresinde hipopigmentasyon alanlarıdır. Retinal anjiyomatöz lezyonlar ise çok nadir de olsa TSC hastalarında rapor edilmiştir (11,13).

Akciğer Bulguları

Lenfanjiyoleiomyomatozis (LAM), üreme çağındaki kadınlarda sık görülen TSC’nin ana akciğer belirtisidir. Alveoler düz kas proliferasyonu ve akciğer parankiminin kistik yıkımı ile karakterizedir. Hastalığın semptomatik sıklığı henüz genel popülasyonda tanımlanmamıştır, ancak muhtemelen TSC’li kişilerin %1-3’ünü etkilemektedir. Cudzilo ve ark., TSC’li kadınların çoğunda LAM ile uyumlu kistik değişiklikler geliştiğini bildirmiştir. Kılavuzlara göre, asemptomatik olsalar bile 18 yaş ve üzeri kadınlarda ve yetişkin erkeklerde bazal akciğer fonksiyon testi ve HRCT yapılmalıdır. TSC ile ilişkili olguların çoğu TSC2’deki mutasyonlardan kaynaklanır; az sayıda olgu ise TSC1’deki mutasyonlardan kaynaklanır. Tuberosklerozla ilişkisiz LAM, sporadik LAM olarak adlandırılır ve hastalarının yaklaşık üçte birinde renal anjiyomyolipom ile birlikte bulunabilir—ki bu da TSC tanı kriterlerinde majör bir bulgudur— 1998 konsensusunda şu sonuca yol açmıştır: “Hem anjiyomyolipom hem LAM bulunuyorsa, TSC tanısı koymak için ek TSC bulguları da olmalıdır (8,11).

Nörolojik Bulgular

TSC hastalarının %80-85’inde epilepsi vardır. En sık infantil spazm ve fokal nöbetler görülür. Son konsensusta önerilerde tanı anında hiç nöbet olmasa bile ebeveynlerin nöbet konusunda bilgilendirilmesi ve tanı anında rutin EEG çekilmesinin önemine değinilmiştir. TSC ile ilişkili nöropsikiyatrik hastalıklar (TAND) davranışsal, psikiyatrik, entelektüel, akademik, nöropsikosozyal alanlarda birçok durumla ilişkilendirilebilen bir şemsiye tanımdır. En sık otizm spektrum bozukluğu ve dikkat eksikliği hiperaktivite ile birlikteliği bildirilmiştir. Nöropsikiyatri paneli, en azından yıllık TAND taraması ve önemli gelişimsel zaman noktalarında kapsamlı resmi TAND değerlendirmesi önermiştir. Nöroradyolojik bulguları da majör tanı kriterlerini oluşturmakta ve TSC hastalarının çoğunluğunda görülmektedir. Kortikal/subkortikal tuberler ve nöronal migrasyon defektleri epileptik aktivite ve öğrenme güçlüğü ile ilişkilendirilmiştir. SEGA genellikle SEN’den kaynaklanıp, özellikle foramen Monro yakınlarında yerleşir. SEGA büyümesi 5-18 yaşları arasında en yaygındır. Çoğunluğunda benign yavaş büyüme izlense de kafa içi basınç artışı ve hidrosefali açısından da dikkatli olunmalıdır. Nadiren vasküler lezyon (anevrizma) ve hemimegalensefali de TSC hastalarında görülebilir (11,14).

TOSCA çalışması çok geniş kapsamlı TSC çalışması olarak 2093 hasta ile yürütüldü. 31 Ülke 170 merkez katılımı ile çeşitli TSC belirtilerine ilişkin farkındalığın artması ve hastalığın

seyrinin ayrıntılı bir tanımını sunmak amaçlanmıştır. Başlangıç analizleri, çocuklarda epilepsi ve SEGA'nın, hem çocuklarda hem de erişkinlerde renal anjiyomyolipomların önemini vurgulamıştır. TAND açısından yetersiz izlem olduğu saptanmış olup, uluslararası kılavuzların ve TAND kontrol listesinin yaygın kullanımıyla bu durumun gelecekte düzeltilmesi umulmaktadır. Klinisyenlerin nadir komplikasyonlara, özellikle retinal hamartomlardaki değişimlere karşı dikkatli olmaları üzerinde durulmuştur (15,16).

Sonuç

TSC'da en sık etkilenen organ deridir ve deri bulguları tanı kriterlerinin neredeyse yarısını oluşturur (11). Deri bulguları nadiren önemli klinik sonuçlara yol açsa da dermatolojik bulgular TSC tanısında son derece faydalıdır. Nörolojik bulgular neredeyse tüm hastalarda mevcuttur ve çoğu birey için TSC'de morbidite ve mortalitenin başlıca nedenini temsil eder (15). Akciğer tutulumu neredeyse yalnızca yetişkin kadınları etkiler ve lenfanjiyoleiomyomatozis (LAM), kistik akciğer destrüksiyonuna, pnömotoraksa, şilöz plevral efüzyonlara ve bazen solunum yetmezliğine neden olur. Önemli bir nokta da böbrek anjiyomyolipomlarının yetişkinlikte morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biri olmasıdır (11,15,16). TSC ile ilişkili tıbbi sorunlar geçmişte ağırlıklı olarak pediatrik bir sorun iken, artık giderek daha fazla etkilenen birey, ağır engelli ve bilişsel işlev bozukluğu olanlar da dahil olmak üzere yetişkinliğe ulaşmaktadır. Multidisipliner yaklaşımla tüm klinik bulguların erken yönetimi ailelerin ve hastaların yaşam standartlarını artıracaktır.

Kaynaklar

1. Peron A, Northrup H. Tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet Part C*. 2018; 178C: 274-77. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31657>
2. Chen CS, Aylett CHS. New insights into tuberous sclerosis complex: from structure to pathogenesis. *Front Cell Dev Biol*. 2025 Jun 27;13:1595867. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1595867>.
3. Öztürk S, Samur MB, Canpolat M. Tüberoz skleroz kompleksi. Çarman KB, editör. *Nörokütanöz Hastalıklar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.114-31.
4. Osborne J, Fryer A, Webb D. *Epidemiology of Tuberous Sclerosis*. 1991
5. Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, von Kries R, Heinrich B, Ebrahimi-Fakhari D, Flotats-Bastardas M, Gortner L, Zemlin M, Meyer S. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jul 17;13(1):117. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0870-y>. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis*. 2019 May 13;14(1):106. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1090-9>.

6. Strzelczyk A, Rosenow F, Zöllner JP, Simon A, Wyatt G, Holland R, Schubert-Bast S. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with tuberous sclerosis complex: A population-based study on German health insurance data. *Seizure*. 2021 Oct;91:287-295. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06.027>. Epub 2021 Jun 29.
7. Luo C, Ye WR, Shi W, Yin P, Chen C, He YB, Chen MF, Zu XB, Cai Y. Perfect match: mTOR inhibitors and tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Mar 4;17(1):106. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02266-0>.
8. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008 Aug 23;372(9639):657-68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61279-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61279-9).
9. Northrup H, Aronow ME, et al. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021 Oct;123:50-66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011>. Epub 2021 Jul 24.
10. Rout P, Thomas A. Tuberous Sclerosis. [Updated 2025 Jun 2]. In: StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538492/figure/article-30666.image.f3/>
11. Northrup H, Krueger DA; 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 Oct;49(4):243-54. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001>.
12. Taga H, Yonenaga K, Eno Y, Yasumitsu T, Hatano T, Matsuo A, Takato T. Significant cases of central cusps, enamel pits, and oral fibromas in tuberous sclerosis complex. *Odontology*. 2021 Jan;109(1):279-283. <https://doi.org/10.1007/s10266-020-00542-8>. Epub 2020 Jul 27.
13. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study *British Journal of Ophthalmology* 2001;85:420-423.
14. Canevini MP, Kotulska-Jozwiak K, Curatolo P, La Briola F, Peron A, Słowińska M, Strzelecka J, Vignoli A, Józwiak S. Current concepts on epilepsy management in tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018 Sep;178(3):299-308. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31652>. Epub 2018 Sep 26.
15. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L, d'Augères GB, Ferreira JC, Feucht M, Fladrowski C, Hertzberg C, Jozwiak S, Kingswood JC, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nabbout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Sep 10;13(1):157. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0901-8>.
16. B Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, de Vries PJ, Feucht M, Fladrowski C, Gislimberti G, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Nabbout R, O'Callaghan F, Benedik MP, Qin J, Marques R, Sander V, Sauter M, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC; TOSCA Consortium and TOSCA investigators. Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jan 5;12(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0553-5>.