

Stwardnienie guzowate: postępy w diagnostyce i leczeniu

Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis and management

Dorota Domańska-Pakiela, Katarzyna Kotulska, Sergiusz Józwiak

Klinika Neurologii i Epileptologii Instytutu „Pomnik–Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

STRESZCZENIE

Stwardnienie guzowate (SG) jest schorzeniem polegającym na powstawaniu zmian typu hamartoma w różnych narządach: skórze, mózgu, sercu, płucach, nerkach i wątrobie. Dziedziczy się autosomalnie dominująco. 70% przypadków stanowią mutacje sporadyczne, 30% przypadki rodzinne. Za występowanie objawów choroby odpowiedzialna jest mutacja jednego z dwóch genów supresorowych nowotworów *TSC1* lub *TSC2*. Artykuł omawia kryteria diagnostyczne, zwracając szczególną uwagę na najwcześniej pojawiające się zmiany i możliwości diagnostyki prenatalnej. W części poświęconej leczeniu nacisk położono na skuteczne leczenie padaczki i zapobieganie rozwojowi upośledzenia umysłowego oraz próby leczenia zmian narządowych za pomocą rapamycyny.

Słowa kluczowe: stwardnienie guzowate, mTOR, mnogie guzy serca, padaczka, opóźnienie rozwoju umysłowego, rapamycyna

ABSTRACT

Tuberous sclerosis complex (TSC) is an autosomal dominant neurocutaneous syndrome characterized by the development of multiple hamartomas in many organs: skin, brain, heart, lungs, kidneys and liver. About 70% patients represent sporadic mutation, 30% are family cases. Mutation in one of two tumour suppressor genes: *TSC1* or *TSC2* is responsible for clinical manifestation. This article discusses clinical criteria, paying special attention to the earliest manifestation and possibilities of prenatal diagnosis. This article also highlights the importance of efficacious treatment of epilepsy in prevention of mental retardation. Special attention is paid to clinical trials with rapamycin.

Key words: tuberous sclerosis complex, mTOR, multiple cardiac rhabdomyoma, epilepsy, mental retardation, rapamycin

Stwardnienie guzowate (SG, choroba Bourneville’a) należy do grupy chorób określanych jako dysplazje neuroektomezodermalne lub fakomatozy, charakteryzujących się obecnością zmian skórnych oraz zmian rozrostowych w układzie nerwowym, narządzie wzroku i narządach wewnętrznych [1, 2]. Częstość występowania choroby oceniana jest na 1: 10 000, a w populacji dziecięcej na 1: 6800 [3].

Choroba ma charakter przewlekły i postępujący. Stwardnienie guzowate dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący. Zachorowania rodzinne stanowią około jednej trzeciej przypadków choroby; pozostałe są sporadyczne lub wynikają z mozaikowatości gonadalnej któregoś z rodziców [4, 5]. Stwardnienie guzowate jest spowodowane mutacją jednego z dwóch genów: *TSC1* na chromosomie 9 (9q34) lub *TSC2* na chromosomie 16 (16p13.3) [6, 7]. W obu genach opisano ponad 400 różnych mutacji [8]. Nie stwierdzono tzw. *hot spots* dla lokalizacji mutacji w obrębie genów *TSC1* ani *TSC2*, niemniej mutacje typu zmiany sensu: Arg611(exon 16), Pro167Leu (exon 18) i dużą 18-bp delecję exonu 40 wykryto u kilku pacjentów z mutacją *TSC2* [5, 9–12]. Rodzinne przypadki SG są w równych proporcjach związane z mutacjami *TSC1* lub *TSC2*. W przypadkach sporadycznych czterokrotnie częściej stwierdza się mutacje genu *TSC2*. Cięższy obraz kliniczny, wcześniejsze

ujawnianie się zmian narządowych i większy stopień ich zaawansowania wiąże się z mutacją *TSC2* [5, 9].

Oba geny należą do grupy tzw. supresorów wzrostu guzów i wpływają na wzrost i proliferację komórek, a także ich adhezję i migrację. Zgodnie z klasyczną teorią Knudsona [13] do powstania nowotworu konieczne są mutacje obydwu alleli (utrata heterozygotyczności). W przypadkach rodzinnych pierwsza mutacja jest dziedziczona i dotyczy całego organizmu, a druga zachodzi później w różnych tkankach i narządach, uruchamiając proces nowotworzenia. W przypadkach sporadycznych obie mutacje zachodzą już w trakcie życia osobniczego. Słuszność teorii Knudsona w stwardnieniu guzowatym potwierdzają badania wykrywające utratę heterozygotyczności (LOH) w wielu różnych zmianach narządowych [14, 15].

Stwardnienie guzowate może stwarzać istotne problemy diagnostyczne. Wpływa na to szeroki wachlarz postaci klinicznych – od ciężkich do ledwo zauważalnych, skąpoobjawowych [14, 16–18]. Przez wiele lat SG rozpoznawano na podstawie triady Vogta: upośledzenia umysłowego, padaczki i zmian na twarzy określanych mianem znamienia Pringle’a. Obecnie wiadomo jednak, że tylko u 29% chorych występują wszystkie trzy objawy, podczas gdy u 6% nie wykrywa się żadnego z nich [19].

Obowiązujące kryteria diagnostyczne, opracowane w roku 1998, biorą pod uwagę około 20 różnych objawów. Podzielono je na duże i małe, mniej specyficzne (tabela I, wg 19). Pewne rozpoznanie SG to występowanie dwóch objawów dużych lub jednego dużego i dwóch małych.

Tabela I. Kryteria diagnostyczne stwardnienia guzowatego wg Roacha i wsp. [19] *Tuberous sclerosis complex: clinical diagnostic criteria by Roach et al. [19]*

Objawy duże	Objawy małe
Angiobroma twarzy lub płaskie włókniaki czoła	Mnogie ubytki szklwiwa
Atraumatyczne włókniaki paznokci	Polipy odbytu
Znamiona bezbarwne (>3)	Torbiele kości
Ogniska skóry szagrynowej	Ogniska migracji istoty białej mózgu
Mnogie hamartoma siatkówki	Włókniaki dziąseł
Guzki korowe mózgu	Hamartoma o pozanerkowej lokalizacji
Guzki okołokomorowe, podwyściółkowe mózgu	Zmiany w siatkówce oka
Gwiaździki olbrzymiokomórkowy	Zmiany skórne typu <i>confetti</i>
Rhabdomyoma serca	Mnogie torbiele nerek
Lymphangoleiomyomatoza płuc	
Angiolipoma nerek	

Pewne rozpoznanie: występowanie dwóch objawów dużych lub jednego dużego i dwóch małych.

Rozpoznanie prawdopodobne: występowanie jednego dużego i jednego małego objawu.

Rozpoznanie możliwe: występowanie jednego dużego lub dwóch lub więcej małych.

PATOGENEZA ZMIAN W SG

Ostatnio ukazało się bardzo wiele prac dotyczących patogenezy nowotworzenia w SG [20–24]. Gen *TSC1* koduje białko hamartynę o ciężarze cząsteczkowym 130 kDa, a gen *TSC2* tuberynę o nieco większym ciężarze cząsteczkowym 180 kDa [4]. Białka te tworzą kompleks hamujący aktywność szlaku mTOR (mTOR – *mammalian target of rapamycine*) i w ten sposób regulują fosforylację kinazy białkowej S6 (S6K). Badania dowodzą, że tuberyna wykazuje aktywność GTPazy, przez co hamuje należące do rodziny Ras białka G, takie, jak Rap1, Rab2 i Rheb [20]. Aktywacja S6K przez Rheb zależna jest od rapamycyny [21–23]. Rheb odgrywa istotną rolę w przechodzeniu komórki z fazy G0 do G1, a zatem między innymi na tej drodze tuberyna i hamartyna regulują także cykl komórkowy. Brak aktywnego kompleksu tuberyna–hamartyna powoduje aktywację szlaku mTOR, fosforylację S6K i inaktywację białka wiążącego czynnik zapoczątkowujący translację 4E (4E-BP1), w wyniku czego czynnik ten jest uwalniany. Kaskada ta umożliwia połączenie się podjednostek rybosomalnych 40S i 60S oraz innych czynników translacyjnych z mRNA i rozpoczęcie procesu translacji [24–26]. Wiadomo jednak, że nie jest to jedyna droga prowadząca do powstawania guzów w stwardnieniu guzowatym. W niektórych guzach typowo występujących w SG, jak i w guzach mózgu typu SEGA (olbrzymiokomórkowe gwiaździki podwyściółkowe), rzadko lub niemal nigdy nie wykrywa się utraty

heterozygotyczności. Nowe badania wskazują na to, że kompleks tuberyna–hamartyna może być nieaktywny nie tylko ze względu na podwójną mutację któregoś z kodujących te białka genów. Tuberyna na przykład może ulegać fosforylacji przez wiele kinaz aktywowanych w różnych warunkach patologicznych. Fosforylacja tuberyny przez kinazę Akt pozbawia ją zdolności do hamowania Rheb. W konsekwencji kompleks tuberyna–hamartyna traci właściwości supresora nowotworzenia. Należy oczekiwać, że pojawią się wkrótce kolejne doniesienia o innych szlakach aktywacji mTOR w stwardnieniu guzowatym. Dokładną charakterystykę obu genów przedstawia tabela II.

Tabela II. Charakterystyka genów *TSC1* i *TSC2* *Characteristics of the TSC1 i TSC2 genes*

	TSC1	TSC2
Lokalizacja na chromosomie	9q34	16p13.3
Wielkość	55kb	44kb
Liczba exonów	23	41
Wielkość transkryptu	8.6kb	5.5kb
Białko	hamartyna	tuberyna
Wielkość białka	1164 aminokwasów 130kDa	1807 aminokwasów 180kDa
Funkcja białka	W kompleksie z tuberyną reguluje mTOR/S6K, wpływa na przyleganie komórek przez interakcje z ezryną i Rho	W kompleksie z hamartyną reguluje mTOR/S6K, aktywuje GTPazę, wpływa na cykl komórkowy
Częstość występowania mutacji	10–15% przypadków sporadycznych	75–80% przypadków sporadycznych
Rodzaj mutacji	Małe mutacje typu nonsens i małe delecje. Brak <i>hot spots</i>	Małe mutacje zmiany sensu i delecje Możliwe duże delecje obejmujące gen PKD1 Brak <i>hot spots</i>
Występowanie LOH w narządach	Rzadko	Często
Obraz kliniczny	Łagodniejszy	Cięższy, wcześniej ujawniają się zmiany narządowe

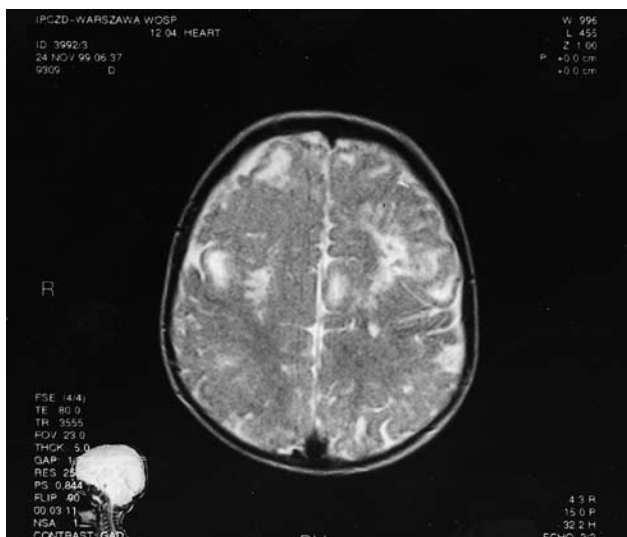
Aktywacja szlaku mTOR wiąże się z jeszcze jednym ważnym w patogenezie SG zjawiskiem, a mianowicie wzrostem ekspresji VEGF (naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu). Czynnik ten odgrywa kluczową rolę w waskularyzacji nowotworów, umożliwiając im wzrost i ułatwiając rozsiew. W wielu guzach w SG, zarówno pochodzących od pacjentów, jak i w modelach doświadczalnych, stwierdzono zwiększoną ekspresję VEGF [27].

OBJAWY NEUROLOGICZNE

Powikłania neurologiczne występują u 85% pacjentów. Objawy kliniczne w postaci padaczki, opóźnienia rozwoju,

problemów z zachowaniem i autyzmu są wynikiem strukturalnych zmian w mózgu [28]. Postępy w rozwoju nowoczesnych technik obrazowania mózgu pozwoliły lepiej poznać zmiany charakterystyczne dla SG: guzki korowe, podwyściółkowe guzki okołokomorowe (SENs), podwyściółkowe gwiaździki olbrzymiokomórkowe (SEGA) i nieprawidłowości istoty białej [29, 30].

Guzki korowe (ryc. 1) charakteryzują się utratą prawidłowej, 6-warstwowej budowy typowej dla kory mózgu, mają one różną lokalizację, wielkość i liczbę. Powstają w życiu płodowym w wyniku zaburzenia proliferacji neuronów między 7 a 12 tyg. ciąży [31]. Wykrywane są w badaniach ultrafast MRI u płodów w 20–26 tyg. ciąży [32, 33]. Histologicznie guzki korowe mają utkanie zarówno neuronalne, jak i glijowe, z obecnością komórek dysplastycznych [34, 35]. Nie obserwuje się transformacji guzków w nowotwory złośliwe. Niemniej podkreślana jest dynamika rozwoju zmian, mająca związek z mielinizacją [36, 37]. Liczba i lokalizacja guzków korowych wiąże się z występowaniem objawów neurologicznych [38]. Lokalizacja w okolicy ciemieniowo-potylicznej wpływa na cięższy przebieg padaczki i cięższe postaci upośledzenia rozwoju [38, 39]. Wiadomo, że napady padaczkowe są generowane w guzkach korowych lub w ich sąsiedztwie [40], a resekcja guzków powoduje redukcję napadów [41–43]. Mechanizmy powstawania napadów padaczkowych mogą być różne. Na ogół dochodzi do powstania nierównowagi między procesami pobudzania i hamowania, czego przyczyną mogą być nieprawidłowości błonowych kanałów jonowych, receptorów neurotransmiterów, połączeń synaptycznych oraz na poziomie molekularnym – powstawanie nieprawidłowych sygnałów na szlakach biochemicznych [38].

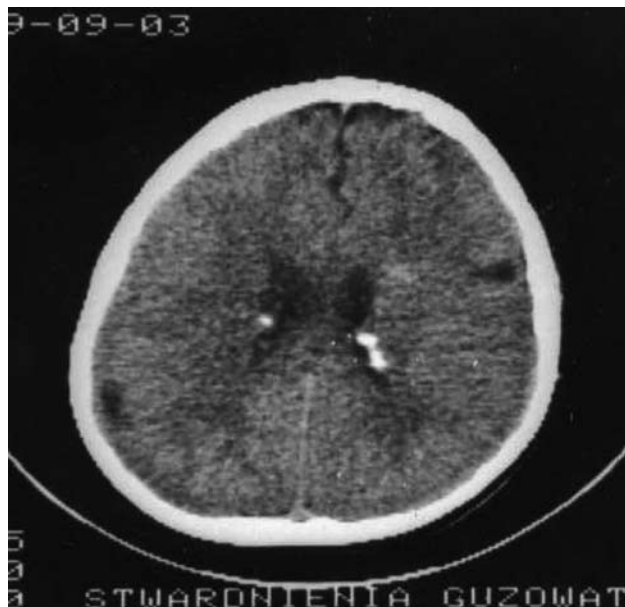


Ryc. 1. Guzki korowe w badaniu MRI mózgu *Cortical tubers on brain MRI scans*

Okołokomorowe guzki podwyściółkowe (SENs, ryc. 2) powstają w życiu płodowym.

Występują w prawie wszystkich pacjentów. O ile guzki korowe są zmianą raczej statyczną, o tyle okołokomorowe guzki podwyściółkowe charakteryzuje dość duża dynamika. Mogą rosnąć, wapnieć i zatrzymać swoją dynamikę na pewnym etapie. Około 10% ulega transformacji w

guzy typu SEGA (ryc. 3) [45, 46]. Są to guzy histologiczne łagodne, ale z uwagi na lokalizację w okolicy otworu Monroe powodują zaburzenia krążenia płynu mózgowodroźniowego, wodogłowie i wzrost ciśnienia śródczaszkowego [46].



Ryc. 2. Zwapniałe guzki okołokomorowe w CT mózgu *Calcified subependymal nodules on brain CT*



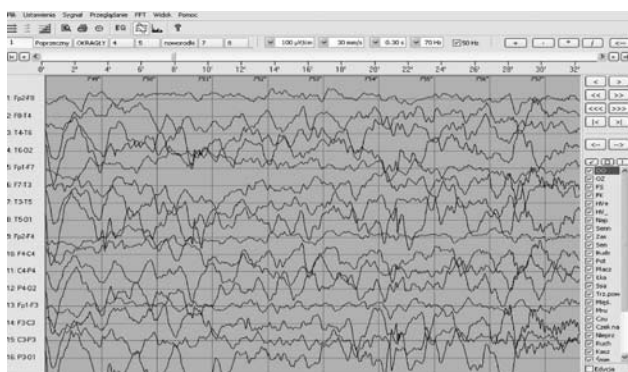
Ryc. 3. Podwyściółkowy gwiaździk olbrzymiokomórkowy (SEGA) *Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA)*

Najczęstszym objawem neurologicznym u pacjentów z SG jest padaczka. Nie znalazła się ona w najnowszych kryteriach diagnostycznych z uwagi na niespecyficzny charakter. Występuje u 60–90% pacjentów [47, 48]. Padaczka dotyczy ponad 90% dzieci do 14 roku życia [49], ze szczytem występowania w 1 roku życia [42, 49]. Najnowsze retrospektywne badania epidemiologiczne z Północnej Irlandii mówią o występowaniu padaczki u 93,2% pacjentów [50].

Najczęściej występujący typ napadów to: napady częściowe złożone, uogólnione toniczno-kloniczne, mioklo-

niczne i skłony. Stosunkowo najrzadziej obserwowano napady nieświadomości [9, 49]. Napady padaczkowe bardzo często są liczne i źle odpowiadają na leczenie. Sparagana i wsp. [51] obserwowali remisje tylko u 14% pacjentów. Nawrót napadów wystąpił u 25% pacjentów z tej grupy w obserwacji ponad 5-letniej [51]. Pacjenci z trwałą remisją cechowali się prawidłowym rozwojem umysłowym, małą liczbą guzków korowych i podkorowych w badaniach neuroobrazowych oraz prawidłowym zapisem EEG.

W pierwszym roku życia przeważają napady skłonów [42,52]. W grupie wszystkich dzieci z napadami skłonów, zgłaszających się do neurologa, dzieci z SG stanowią 25% [52]. Napady częściowe mogą wyprzedzać, współistnieć lub ewoluować w napady skłonów. Napady te mogą mieć bardzo subtelny charakter w postaci grymasów twarzy, zwrotu gałek ocznych, ruchów głowy, mogą dotyczyć jednej kończyny i często nie są zauważane przez rodziców [52]. W zapisie EEG rzadko występuje hipsarytmia, najczęściej obserwuje się zmiany zlokalizowane: ogniskowe, wieloogniskowe (ryc. 4). W czasie snu NREM zmiany narastają, synchronizują się i rośnie ich amplituda [39].



Ryc. 4. Zapis EEG we śnie: zmiany zlokalizowane w tylnych częściach mózgu *Sleep EEG spike and waves at posterior regions*

Część pacjentów z napadami skłonów lub częściowymi rozwija lekooporną padaczkę z wieloogniskowymi zmianami w zapisie EEG. U tych pacjentów w EEG obserwuje się wtórną, obustronną synchronizację, wychodzącą z okolic czołowych, odpowiadającą guzkom korowym zlokalizowanym w części przysrodkowej płatów czołowych [53]. Ogniska padaczkorodne mogą zmieniać swą lokalizację, co ma związek z procesami dojrzewania mózgu. Różne okolice mózgu mogą być ogniskami epileptogenezy w różnym czasie [40]. W badaniach długoterminowych morfologia napadów zmieniała się u ponad połowy pacjentów [54]. Jednakże u wielu pacjentów pozostaje stała, związana z obecnością dużego guzka, najczęściej w okolicy czołowo-skroniowej [28, 55].

Niedobór interneuronów GABA-ergicznych tłumaczy wczesny początek i ciężkość napadów padaczkowych związanych z SG [56, 57]. Tezę tę potwierdza niezwykła skuteczność inhibitora GABA transaminazy – vigabatryny w leczeniu pacjentów z SG. Vigabatryna jest skuteczna u 95% pacjentów [58–61]. Skuteczność innych leków przeciwpadaczkowych jest mniejsza [38]. Efektywne leczenie

padaczki pozostaje kluczowe w zapobieganiu rozwojowi encefalopatii padaczkowej [62]. Leczenie vigabatryną wydaje się skuteczne w hamowaniu rozprzestrzeniania się czynności napadowej poza ogniska dysplazji korowej [63]. Mimo że część pacjentów „wyrasta” z padaczki, 50% pacjentów cierpi z powodu lekooporności [51, 52]. W niektórych przypadkach skuteczne są metody niefarmakologiczne: leczenie operacyjne, stymulator nerwu błędnego lub dieta ketogenna. Skuteczność diety ketogennej u pacjentów z SG jest porównywalna, jak w innych lekoopornych padaczkach [64].

W lokalizacji epileptogennych guzków pomocne są nowe techniki diagnostyczne: pozytronowa tomografia emisyjna z użyciem alpha-metyl-tryptofanu (PET), magnetoencefalografia (MEG) i dyfuzyjny rezonans magnetyczny [65–68]. W usuniętych guzkach korowych opisywano nadekspresję białek wielolekooporności MDR-1 i MRP-1 [69].

Opóźnienie rozwoju umysłowego występuje u około 50% pacjentów i waha się od lekkiego do ciężkiego [51, 52]. Z rozwojem cięższych postaci upośledzenia umysłowego wiążą się: wczesne wystąpienie i lekooporność padaczki, mutacja *TSC2*, większa liczba i lokalizacja guzków korowych [70]. Pacjenci z problemami szkolnymi zwykle w wywiadzie podają wczesne wystąpienie napadów padaczkowych o morfologii skłonów [71]. Wczesne wystąpienie napadów padaczkowych wiąże się także ściśle z występowaniem autyzmu [72, 73]. Curatolo [74] podkreśla, że autyzm u dzieci z SG występuje częściej niż guzy serca czy zmiany w nerkach.

Mimo że drugie 50% dzieci wykazuje prawidłowy rozwój umysłowy, to narażone są one na występowanie specyficznych zaburzeń funkcji poznawczych zależnie od lokalizacji guzków korowych [62, 75–77]. U dzieci z SG występują także zaburzenia snu pod postacią: sennolództwa, wydłużonej latencji snu, odwrócenia rytmu dobowego, częstego wybudzania [77].

OBJAWY SKÓRNE

Zmiany skórne stanowią bardzo ważną grupę objawów. Występują one u 96% pacjentów [19]. Niekiedy, zwłaszcza u osób dorosłych, rozpoznanie można postawić na podstawie objawów skórnych, bez potrzeby wykonywania badań dodatkowych [78].

Znamiona bezbarwne (ryc. 5) należą do najczęstszych i najwcześniejszych pojawiających się objawów SG [49, 79]. Zlokalizowane są zwykle na tułowiu i kończynach. Czasem obecne są już od urodzenia. Stwierdza się je u 89,6% dzieci poniżej 2 roku życia [49, 79] do 100% do 5 roku życia [80]. Nie są jednak objawem patognomicznym. Obserwuje się je u 0,4–0,8% zdrowych noworodków, częściej u rasy czarnej – do 2,4% [81–83]. Obecność znamion bezbarwnych w obrębie skóry owłosionej głowy powoduje miejscowe odbarwienie włosów (*poliosis*). W badaniach Webba na dużej liczbie pacjentów (131) częstość występowania znamion bezbarwnych malała wraz z wiekiem pacjentów – od 100% u chorych poniżej 5 roku życia do 58% powyżej 30 roku życia [80]. Dane te nie zostały jednak potwierdzone przez innych autorów. W celu lepszego

uwidocznienia znamion bezbarwnych można zastosować lampę Wooda. Różnicowanie znamion bezbarwnych spotykanych w SG od znamion innego pochodzenia może być trudne. W szczególnych przypadkach pomocne może być badanie histopatologiczne wycinka skóry. Dla SG charakterystyczne jest występowanie obniżonej ilości melaniny przy prawidłowej liczbie melanocytów [49].



Ryc 5. Znamiona bezbarwne. *Hypomelanotic macules*

Guzki o typie *angiofibroma* twarzy (AF, ryc. 6), dawniej niesłusznie nazywane *adenoma sebaceum*, ujawniają się około 3 roku życia. Stwierdza się je u 74,5–81% pacjentów powyżej 5 roku życia [49, 79, 80]. Zmiany te mają tendencję do szybszego narastania w wieku dojrzewania. Bardzo zaawansowane zmiany AF twarzy są często powodem izolacji i odrzucenia przez środowisko, zwłaszcza w grupie nastolatków i bywają przyczyną depresji i prób samobójczych. W tych przypadkach uzasadniona jest interwencja dermatologa czy chirurga [78]. Typowe guzki występują symetrycznie na nosie i przyśrodkowych częściach policzków, ich pojawienie się poprzedzają często rozszerzenia naczyń krwionośnych [84]. Płaskie włókniaki okolicy czołowej występują u około 18,9–36% dzieci chorych w starszych grupach wiekowych [49, 79, 80]. Ich pojawienie się poprzedzone jest zmianą zabarwienia skóry na brązową, a następnie zmianą jej sprężystości. Z wiekiem uwypuklają się ponad powierzchnię skóry. Bardzo zaawansowane zmiany z przyczyn kosmetycznych mogą wymagać interwencji dermatologa lub chirurga [78].

Włókniaki okołopaznokciowe rąk i stóp, zwane także guzkami Koenena, rzadko występują przed okresem doj-

rzewania [85, 86]. Stwierdza się je u 15,1–23% dzieci w wieku 5–14 lat i aż u 88% pacjentów powyżej 30 roku życia [49, 79, 80]. Jest to ważny objaw diagnostyczny u dorosłych [78].



Ryc. 6. *Angiofibroma* twarzy *Facial angiofibroma*

Ogniska skóry szagrynowej (ryc. 7) występują zazwyczaj asymetrycznie na grzbietowej części tułowia, najczęściej w okolicy lędźwiowej. Są to ogniska uwypuklonej, bliznowato wyglądającej skóry, niekiedy o lekko zaczerwienionej powierzchni. Częstość występowania oceniana jest na 25% poniżej 5 roku życia i wraz z wiekiem wzrasta do 45–55% [49, 79, 80]. Zmiany te nie powodują zwykle żadnych dolegliwości.



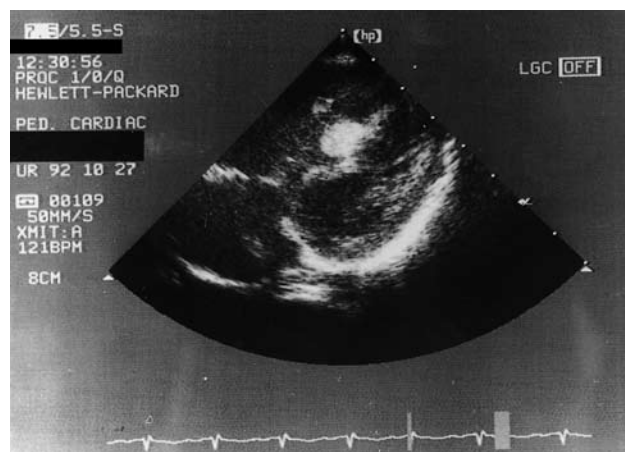
Ryc. 7. Skóra szagrynowa *Shagreen patches*

Do drugiej grupy kryteriów diagnostycznych SG o mniejszym znaczeniu, tzw. objawów małych, należą znamiona bezbarwne o typie „confetti”. Występują one głównie u dorosłych na powierzchniach wyprostnych przedramion i podudzi pod postacią licznych, drobnych, jasnych plamek o średnicy 2–3 mm [2]. Obserwuje się je u 2,8–28% pacjentów [49, 79, 80].

Informacje na temat zmian skórnych zebrano w tabeli III (wg Schwartza i wsp. [87]).

OBJAWY KARDIOLOGICZNE

Guzy *rhabdomyoma* serca (ryc. 8) należą do najwcześniej wykrywanych zmian w SG. Obserwowano je w badaniach prenatalnych u 22 tyg. płodów [88–91]. Zwykle są mnogie i bezobjawowe. Mogą jednak dawać objawy arytmii, obrzęku płodu, a nawet być przyczyną obumarcia płodu. Ryzyko zgonu jest większe u pacjentów z dużymi guzami serca (>20mm) i w przypadku wystąpienia obrzęku płodu [92]. Około 86% dzieci z mnogimi guzami serca rozwija inne objawy SG [93]. U dziecka z prenatalnie stwierdzonymi guzami serca zachodzi bardzo duże prawdopodobieństwo SG. Dlatego część pacjentów ma wykonywane prenatalnie badanie MRI mózgu [94]. Stwierdzenie obecności guzków korowych w MRI mózgu umożliwia postawienie diagnozy SG (dwa duże kryteria) już przed urodzeniem i skierowanie ciężarnej kobiety do porodu do ośrodka trzeciego stopnia referencyjności. Wykrywalność guzów jest szczególnie wysoka u dzieci poniżej 2 roku życia i wynosi 80–91% [49, 95].



Ryc. 8. Guz serca w badaniu prenatalnym *Prenatally diagnosed cardiac rhabdomyoma*

Guzy serca w odróżnieniu od innych zmian narządowych wykazują tendencję do zmniejszania swoich rozmiarów. Prospektywne obserwacje guzów serca u chorych z SG świadczą o stopniowym zmniejszaniu ich liczby i wielkości aż do całkowitego zniknięcia [96]. Tendencja do zmniejszania masy guzów najsilniej wyrażona jest w pierwszych sześciu latach życia (szczególnie w pierwszych dwóch latach) [97, 98]. Ponowny wzrost masy guzów obserwuje się u dziewcząt w okresie dojrzewania, co może świadczyć o wpływie estrogenów na rozwój guzów [2, 98]. Istnieją doniesienia o powiększaniu się masy guzów pod wpływem ACTH stosowanego w leczeniu napadów skłonów [99].

Tabela III. Objawy skórne stwardnienia guzowatego wg Schwartza i wsp. [87] *Cutaneous manifestation associated with TSC by Schwartz et al. [87]*

Zmiana skórna	Opis zmiany	Wiek pojawienia się	Częstość występowania	Kryteria diagnostyczne
Znamiona bezbarwne	Białe plamy, dobrze odgraniczone, czasem w kształcie liścia, lepiej widoczne w lampie Wooda, zlokalizowane na tułowiu i kończynach	Najwcześniej pojawiająca się zmiana skórna, obecna od urodzenia lub w okresie niemowlęcym	97,2%	Duże
Angiofibroma twarzy	Czerwone lub różowe grudki zlokalizowane symetrycznie na nosie i policzkach, schodzące na górną wargę i brodę	2–5 r.ż., stają się bardziej widoczne z wiekiem	74,5%	Duże
Skóra szagrynowa	Ogniska bliznowato zmienionej skóry, występują głównie w okolicy krzyżowo-lędźwiowej w postaci drobnych ognisk lub klasterów	Rzadko w okresie niemowlęcym, liczba i wielość rośnie z wiekiem	48,1%	Duże
Włókniaki szyi	Mnogie, uszypułowane włókniaki zlokalizowane głównie na szyi	Pierwsza dekada życia	22,6%	Nie znajdują się w kryteriach dg
Płaskie włókniaki czoła	Brązowożółte, wypukłe włókniaki, różnego kształtu, głównie na czole lub czaszce	Występują w różnym wieku, mogą być obecne od urodzenia	18,9%	Duże
Włókniaki okołopaznokciowe	Czerwone lub w kolorze skóry guzki u podstawy paznokcia, częściej na palcach stóp niż rąk	Obecne od okresu dojrzewania, częstość występowania rośnie z wiekiem	15,1%	Duże
Zmiany typu confetti	Mnogie, drobne, okrągłe odbarwienia o średnicy 1–2mm, zlokalizowane na częściach odsiebnych kończyn	Druga dekada życia i u dorosłych	2,8%	Małe

Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza zespół WPW, mogą być pierwszymi objawami SG. Występują u 9–12,5% pacjentów z SG [96, 97]. Leczenia wymagają tylko zmiany powodujące objawy kliniczne. Jeżeli leczenie zachowawcze nie daje efektów, stosowane jest leczenie chirurgiczne. Powikłania kardiologiczne są najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów z SG w pierwszej dekadzie życia [100].

OBJAWY NERKOWE

Do charakterystycznych dla SG zmian w nerkach zalicza się: mnogie guzki *angiomiolipoma* (AML) i torbiele nerek. Mnogie, obustronne AML nerek występują u 70–90% pacjentów, częściej u kobiet [101, 102]. U dzieci występują rzadziej, znajduje się je u 16% pacjentów poniżej 2 roku życia [49]. Zbudowane są z nieprawidłowych naczyń, mięśni gładkich i komórek tłuszczowych. Zmiany w nerkach zwykle nie dają żadnych objawów klinicznych. Objawy w postaci okresowego krwimoczku, krwinkomoczku, bólów brzucha, nawracających zakażeń układu moczowego obserwuje się tylko u 15% pacjentów [103]. Najczęstszym powikłaniem jest krwawienie z guza, obserwowane w przypadku wielkości guza powyżej 4 cm [104]. Leczeniem z wyboru jest embolizacja lub częściowa resekcja [105–107].

Duże, mnogie torbiele nerek pojawiają się wcześniej niż AML. Opisano je w badaniach prenatalnych, u noworodków i niemowląt [108]. Częstość występowania pojedynczych, drobnych torbieli oceniana jest na 10–30% [103, 109]. Przypadki wielotorbielowatości nerek wiążą się z wystąpieniem dużej delecji, obejmującej gen wielotorbielowatości nerek (*PKDI*) i znajdujący się obok gen *TSC2* [110]. Współistnienie mutacji obu genów stwierdza się u około 2–3% pacjentów z SG [109, 111]. Bardzo nasilone zmiany mogą doprowadzić do całkowitego zniszczenia miąższu nerki i schyłkowej niewydolności nerek.

Rak jasnokomórkowy nerki występuje u 2–3% pacjentów z SG [111]. Jego obecność stwierdza się w młodszy wieku (3 dekada), częściej u kobiet i obustronnie w porównaniu z populacją ogólną [111, 112]. Powikłania nerkowe są najczęstszą przyczyną zgonów wśród pacjentów w grupie wiekowej powyżej 30 roku życia [100].

OBJAWY OKULISTYCZNE

U około 40–50% pacjentów stwierdza się *hamartoma* siatkówki. Pod względem histologicznym są to dobrze unaczynione gwiaździki, których obecność można wykazać za pomocą angiografii fluoresceinowej [113, 114]. W rozwoju zmian można wyróżnić cztery stadia: od zaburzeń rozmieszczenia barwnika w obrębie siatkówki, poprzez półprzezroczyste guzki o łososiowoszarej barwie, do ulegających mineralizacji tzw. guzków pośrednich, przekształcających się ostatecznie w guzki typu owoc morwy [115]. Najczęściej zmiany te nie powodują zaburzeń widzenia. W przypadku zniszczenia plamki żółtej lub krwawienia do ciała szklanego obserwuje się pogorszenie ostrości wzroku do ślepoty włącznie.

OBJAWY PŁUCNE

Lymphangioliomyomatoza płuc (LAM) występuje prawie wyłącznie u młodych kobiet. Istnieją pojedyncze doniesienia o jej występowaniu u mężczyzn [116]. Polega na rozplemie nieprawidłowych komórek mięśni gładkich i powstawaniu torbieli w tkance płucnej. Najczęściej zmiany te prowadzą do wystąpienia objawów samoistnej odmy opłucnej, duszności, krwioplucia, bólu w klatce piersiowej i zmian obturacyjnych [111, 117]. Dane z ośrodków zajmujących się chorobami płuc mówią o występowaniu LAM u 26–39% kobiet z SG [118, 119].

Ponieważ w 50% sporadycznych przypadków LAM stwierdza się obecność AML w nerkach (w przypadkach związanych z SG w 70%), wysunięto teorię o przerzutowym pochodzeniu nieprawidłowych komórek mięśni gładkich ze zmian w nerkach [120–122]. Tezę tę potwierdzają wyniki badań, wykazujące obecność identycznej, somatycznej mutacji *TSC2* w zmienionych płucach i nerkach (w przypadkach niezwiązanych z SG) i brak mutacji w zdrowych tkankach, a także powtórne pojawienie się LAM w przeszczepionych płucach [122, 123]. Występowanie LAM prawie wyłącznie u kobiet w wieku koncepcyjnym sugeruje wpływ żeńskich hormonów płciowych na rozwój zmian. Badania *in vitro* wskazują na wpływ genu *TSC2* na estrogenowy receptor alfa [124].

ZALECANE BADANIA KONTROLNE

Najważniejsze jest prawidłowe postawienie rozpoznania. U dorosłych często możliwe jest to na podstawie badania fizykalnego. Czasem jednak możemy je postawić dopiero po wykonaniu badań dodatkowych, zwłaszcza u małych dzieci. U wszystkich pacjentów w momencie stawiania rozpoznania należy „sprawdzić” narządy najczęściej zajęte przez chorobę. Dalsze monitorowanie zmian zależy od wyniku pierwszego badania, wieku pacjenta i indywidualnych objawów. Dzięki postępowi technik diagnostycznych wiek rozpoznania choroby przesuwają się do okresu życia wewnątrzmacicznego. Zalecane badania kontrolne zebrano w tabeli IV na podstawie Yatesa [125]. Na podkreślenie zasługuje konieczność wykonywania seryjnych badań EEG u najmłodszych pacjentów z podejrzeniem (mnogie guzy serca) lub prenatalnie rozpoznaną chorobą (guzy serca, zmiany w MRI mózgu wykonanym prenatalnie, rodzic chory na SG) przed wystąpieniem padaczki. Zmiany w zapisie EEG wyprzedzają kliniczne pojawienie się napadów padaczkowych. Utrzymywanie się wyładowań bioelektrycznych w mózgu, zwłaszcza hipsarytmii w zapisie EEG wiąże się z opóźnieniem rozwoju [126]. Dlatego wydają się logiczne i uzasadnione próby leczenia przeciwpadaczkowego tylko na podstawie pojawienia się zmian w zapisie EEG. Obiecujące są pojedyncze doniesienia na ten temat, w tym także z naszego ośrodka [127–129]. W grupie pacjentów leczonych vigabatryną z powodu nieprawidłowego zapisu EEG w pierwszych dwu latach życia nie obserwowano opóźnienia rozwoju, zapis EEG także uległ poprawie [128]. Badania te są w toku, wymagają dłuższej obserwacji i większej liczby pacjentów.

Tabela IV. Zalecane badania kontrolne na podstawie Yatesa w modyfikacji własnej [125] *Recommendation for diagnostic evaluation by Yates modified by the authors [125]*

Narząd lub objawy kliniczne	Badania diagnostyczne	Wskazania
Zmiany w mózgu	TK lub MR mózgu	Potwierdzenie diagnozy Podejrzanie SEGA Najczęściej co 1–3 lata u dzieci, rzadziej u dorosłych Zawsze w przypadku pojawienia się napadów padaczkowych po okresie dobrej kontroli napadów
Padaczka	EEG	U wszystkich dzieci poniżej 2 r.ż. przed wystąpieniem padaczki seryjne badania EEG Częstość badań EEG zależy od przebiegu padaczki W wątpliwych przypadkach konieczne może być vEEG
Rozwój psychoruchowy	Ocena rozwoju w stosunku do wieku pacjenta	W momencie stawiania diagnozy Przed pójściem do szkoły
Skóra	Dokładne badanie fizykalne z użyciem lampy Wooda	Potwierdzenie diagnozy
Oczy	Badanie dna oka	Potwierdzenie diagnozy W zależności od indywidualnych wskazań
Serce	Echokardiografia	Potwierdzenie diagnozy, szczególnie u najmłodszych pacjentów Objawy wskazujące na obecność guza serca W momencie stawiania diagnozy jako badanie rutynowe Arytmia
	EKG	Przed zabiegami chirurgicznymi
Płuca	TK klatki piersiowej	U młodych bezobjawowych kobiet- jednorazowo U kobiet z objawami klinicznymi LAM – co 6–12 miesięcy
	Badania czynnościowe płuc	U kobiet z objawami klinicznymi LAM co 6–12 miesięcy
Nerki	USG jamy brzusznej	U wszystkich pacjentów w momencie stawiania diagnozy U dzieci starszych i dorosłych co 1–3 lata U dzieci z wielotorbielowatością nerek
	Badania wydolności nerek	U dorosłych ze znacznie zniszczonymi nerkami

Objawy związane ze wzrostem guza mózgu SEGA mogą być łatwo przeoczone u pacjentów z upośledzeniem umysłowym, z trudnym kontaktem. Często jedynym symptomem jest zmiana zachowania, wymioty czy pojawienie się napadów padaczkowych po okresie dobrej kontroli padaczki. W takich przypadkach zawsze należy wykonać badanie neuroobrazowe w trybie pilnym.

DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA

Potwierdzenie molekularne choroby jest istotne z kilku powodów. Często u najmłodszych pacjentów, z niepełnym obrazem klinicznym, rozpoznanie jest możliwe tylko na podstawie badań genetycznych. Ponadto dla rodziców chorego dziecka, będących w wieku koncepcyjnym, wykluczenie choroby na podstawie badań genetycznych jest istotną informacją. Ryzyko urodzenia kolejnego dziecka z SG wynosi wówczas około 2% z uwagi na możliwość mozaikowości gonad, a nie 50%, jak w przypadku obecności mutacji genu [130]. Po trzecie, badanie DNA jest przydatne w diagnostyce prenatalnej. Znając mutację u rodzica czy dziecka można łatwo i szybko wykonać badanie genetyczne z biopsji kosmówki w pierwszym trymestrze ciąży [125]. Dodatni wynik badania genetycznego potwierdza rozpoznanie choroby, jednak wynik ujemny nie wyklucza jej w

100%. U pacjentów z klinicznym rozpoznaniem choroby nie udaje się wykryć mutacji w około 10–17% przypadków [5, 131]. W Polsce w chwili obecnej nie ma możliwości badań genetycznych.

LECZENIE

Obecnie leczenie SG jest głównie objawowe (tabela V wg Yatesa 125). Poznanie mechanizmów działania produktów genów i ich wpływ na szlak mTOR stworzyło możliwości leczenia przyczynowego [132]. Rapamycyna wpływa na mTOR w podobny sposób jak uszkodzone geny. Istnieje wiele doniesień na temat skuteczności rapamycyny w badaniach *in vitro* i *in vivo* na modelach zwierzęcych, w przypadku LAM [133], AML nerek [134], raka nerki [135] i nawet w przypadku wielotorbielowatości nerek [136]. W trakcie badań pozostają inne substancje wpływające na mTOR, jak interferony: alfa i gamma i analogi rapamycyny -CCI-779 [137–139]. W chwili obecnej opublikowano wyniki prób klinicznych stosowania rapamycyny, z bardzo dobrym efektem w przypadkach: AML nerek [140–142], SEGA [143] i LAM [142, 144]. Szybki rozwój biologii molekularnej pozwala mieć nadzieję na znalezienie odpowiednich leków i opracowanie tanich technologii ich produkowania, ażeby dać szansę wszystkim pacjentom na leczenie przyczynowe.

Tabela V. Leczenie na podstawie Yatesa w modyfikacji własnej [125] *Treatment by Yates modified by the authors [125]*

Narząd / objawy kliniczne	Leczenie
Padaczka	Leki przeciwpadaczkowe Chirurgiczne leczenie padaczki Stymulator nerwu błędnego Dieta ketogenna
SEGA	Resekcja chirurgiczna Rapamycyna*
Opóźnienie rozwoju psychoruchowego, zaburzenia zachowania	Stymulacja rozwoju, wczesne leczenie padaczki Terapia psychologiczna Leki stymulujące w przypadku ADHD Melatonina w zaburzeniach snu
Zmiany skórne	Terapia laserem, krioterapia, dermabrazja, pilingi chemiczne, usuwanie chirurgiczne
Narząd wzroku	Najczęściej nie wymaga leczenia
Serce	Objawowe leczenie zaburzeń rytmu serca i niewydolności krążenia Leczenie chirurgiczne w przypadku dużych zaburzeń hemodynamicznych
Płuca – LAM	Terapia hormonalna Rapamycyna* Przeszczep płuca
Nerki – AML	Embolizacja lub częściowa nefrektomia Rapamycyna*
Wielotorbielowość nerek	Leczenie jak w niewydolności nerek (kontrola parametrów nerkowych i ciśnienia krwi)
Nowotwory złośliwe	Nefrektomia

* *Lek nie jest zarejestrowany do leczenia SG. Stosowany pomyślnie w próbach klinicznych.*

PIŚMIENNICTWO:

- Gomez M.R.: Definition and criteria for diagnosis: natural history of cerebral tuberous. W: Tuberous sclerosis complex. M.R. Gomez, J.R. Sampson, V.H. Whittemore (red). University Press, New York 1999, 9.
- Jóźwiak S.: Stwardnienie guzowate. W: Choroby nerwowo-skinne. R. Michałowicz, S. Jóźwiak (red). CZD, Warszawa 1995.
- Ahlsten G., Gillberg I.C., Lindbloom R. et al.: Tuberous sclerosis in Western Sweden. A population study of cases with early childhood onset. Arch. Neurol., 1994;51, 76.
- Kwiatkowski D.J.: Tuberous sclerosis complex: from tubers to mTOR. Ann. Hum. Genet., 2003;67, 87.
- Dabora S.L., Jóźwiak S., Franz D.N. et al.: Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC 2, compared with TSC1, disease in multiple organs. Am. J. Hum. Genet., 2001;68, 64.
- van Slechtenhorst M, de Hoogt R., Hermans C. et al.: Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. Science 1997, 277, 805-807
- The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. Cell, 1993;75, 1305.
- Cheadle J.P., Reeve M.P., Sampson J.R. et al.: Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. Hum. Genet., 2000;107, 97.
- Domańska-Pakiela D.: Ocena obrazu klinicznego stwardnienia guzowatego w zależności od lokalizacji mutacji w obrębie genu *TSC1* lub *TSC2*. Praca doktorska, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa 2002.
- Sancak O., Nellist M., Goedbloed M. et al.: Mutational analysis of TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in tuberous sclerosis complex. Eur. J. Hum. Genet., 2005;13, 731.
- Jones A.C., Shyamsundar M.M., Thomas M.W. et al.: Comprehensive mutational analysis of TSC1 and TSC2 and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. Am. J. Hum. Genet., 1999;64, 1305.
- Rok P., Kasprzyk-Obara J., Domańska-Pakiela D. et al.: Clinical symptoms of tuberous sclerosis in patients with an identical TSC2 mutation. Med. Sci. Monit., 2005;11, 230.
- Knudson A.G.: Hereditary cancer: two hits revisited. J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1996;122, 135.
- Jóźwiak S., Schwartz R.A.: Dermatologic and stomatologic manifestation of tuberous sclerosis complex. W: Tuberous sclerosis complex: from basic science to clinical phenotypes. P. Curatolo (red.). International Child Neurology. Mac Keith Press, London 2003.
- Sepp T., Yates J.R., Green A.J.: Loss of heterozygosity in tuberous sclerosis hamartomas. J. Med. Genet., 1996;33, 962.
- Jóźwiak S., Michałowicz R.: Skapooobjawowe występowanie stwardnienia guzowatego w dwóch rodowodach. Neurol. Neurochir. Pol., 1996;30, 917.
- Webb D.W., Osborne J.P.: Non penetrance in tuberous sclerosis. J. Med. Genet., 1991;28, 417.
- Gomez M.R.: Varities of expression of tuberous sclerosis. Neurofibromatosis, 1998;1, 330.
- Roach E.S., Gomez M.R., Northrup H.: Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. J. Child. Neurol., 1998;13, 624.
- Castro A.F., Rebhun J.F., Clark G.J. et al.: Rheb binds tuberous sclerosis complex 2(TSC2) and promotes S6 kinase activation in a rapamycin and farnesylation dependent manner. J. Biol. Chem., 2003;278, 32493.
- Zhang Y., Gao X., Saucedo L.J. et al.: Rheb is a direct target of the tuberous sclerosis tumor suppressor proteins. Nat. Cell Biol., 2003;5, 578.
- Tee A.R., Manning B.D., Roux P.P. et al.: Tuberous sclerosis complex gene products, tuberin and hamartin, control mTOR signaling by acting as a GTPase-activating protein complex toward Rheb. Curr. Biol., 2003;13, 1259.
- van Slechtenhorst M., Nellist M., Nagelkerker B.: Interaction between hamartin and tuberin, the TSC1 and TSC2 gene products. Hum. Mol. Genet., 1998;7, 1053.

- [24] Józwiak J., Józwiak S., Grzela T. et al.: Positive and negative regulation of TSC2 activity and its effectors of the mTOR pathway. *Neuromolecular Med.*, 2005:7, 287.
- [25] Józwiak J.: Hamartin and tuberlin: working together for tumour suppression. *Int. J. Cancer*, 2006:118, 1.
- [26] Govindarajan B., Brat D., Csset M. et al.: Transgenic expression of dominant negative tuberlin through a strong constitutive promoter results in a tissue – specific tuberous sclerosis phenotype in the skin and brain. *J. Biol. Chem.*, 2005:280, 5870.
- [27] El-Hashemite N., Walker V., Zhang H. et al.: Loss of TSC1 or TSC2 induces vascular endothelial growth factor production through mammalian target of rapamycin. *Cancer Res.*, 2003:63, 5173.
- [28] Curatolo P., Cusmai R., Cortesi F. et al.: Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1991:615, 8.
- [29] DiMario F.J.Jr.: Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. *J. Child. Neurol.*, 2004:19 (9), 650.
- [30] Luat A.F., Makki M., Chugani H.: Neuroimaging in tuberous sclerosis complex. *Curr. Opin. Neurol.*, 2007:20, 142.
- [31] Barkovich A.J., Kuzniecky R.L., Jackson G.D. et al.: A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*, 2005:65, 1873.
- [32] Park S.H., Pepkowitz S.H., Kerfoot C. et al.: Tuberous sclerosis in a 20-week gestation fetus: immunohistochemical study. *Acta Neuropathologica*, 1997:94, 180.
- [33] Khanna P.C., Godinho S., Pungavkar S.A. et al.: Ultrafast MRI in the prenatal diagnosis of Bourneville's tuberous sclerosis. *Neurol. India*, 2005:53, 349.
- [34] Calcagnotto M.E., Paredes M.F., Tihan T. et al.: Dysfunction of synaptic inhibition in epilepsy associated with focal cortical dysplasia. *J. Neurosci.*, 2005:25, 9649.
- [35] White R., Hua Y., Schneithauer B. et al.: Selective alteration in glutamate and GABA receptor subunit mRNA expression in dysplastic neurons and giant cells of cortical tubers. *Ann. Neurol.*, 2001:49, 67.
- [36] Curatolo P., Bombardieri R., Verdecchia M. et al.: Intractable seizures in tuberous sclerosis complex: from molecular pathogenesis to the rationale for treatment. *J. Child. Neurol.*, 2005:20, 318.
- [37] Lee A., Maldonado M., Baybis M. et al.: Markers of cellular proliferation are expressed in cortical tubers. *Ann. Neurol.*, 2003:53, 668.
- [38] Holmes G.L., Stafstrom C.E., and The Tuberous Sclerosis Study Group: Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia*, 2007:48, 617.
- [39] Curatolo P., Verdecchia M., Bombardieri R.: Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects. *Eur. J. Ped. Neurol.*, 2002:5, 15.
- [40] Cusmai R., Chiron C., Curatolo P. et al.: Topographic comparative study of magnetic resonance imaging and electroencephalography in 34 children with tuberous sclerosis. *Epilepsia*, 1990:31, 747.
- [41] Bebin E.M., Kelly P.J., Gomez M.R.: Surgical treatment for epilepsy in cerebral tuberous sclerosis. *Epilepsia*, 1993:34, 651.
- [42] Thiele E.A.: Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J. Child. Neurol.*, 2004:19, 680.
- [43] Weiner H.L., Carlson C., Ridgway E.B. et al.: Epilepsy surgery in young children with tuberous sclerosis: results and novel approach. *Pediatrics*, 2006:117, 1494.
- [44] Levine D., Barnes P., Korf B. et al.: Tuberous sclerosis in the fetus: second trimester diagnosis of subependymal nodules with ultrafast MRI imaging. *Am. J. Radiol.*, 2000:175, 1067.
- [45] O'Callaghan F.J.: Prevalence of subependymal giant cell astrocytomas in TSC patients in the Wessex Region. *J. Child Neurol.*, 2001:16, 678.
- [46] Goh S., Butler W., Thiele E.A.: Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology*, 2004:63, 1457.
- [47] Webb D.W., Fryer A. E., Osborne J.: On incidence of fits and mental retardation in tuberous sclerosis. *J. Med. Genet.*, 1991:28, 395.
- [48] Cross J.H.: Neurocutaneous syndromes and epilepsy-issues in diagnosis and management. *Epilepsia*, 2005:46 (suppl. 10), 17.
- [49] Józwiak S., Schwartz R.A., Janniger C.K. et al.: Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J. Child Neurol.*, 2000:15, 652.
- [50] Devlin L.A., Shepherd C.H., Crawford H. et al.: Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence in Northern Ireland. *Dev. Med. Child Neurol.*, 2006:48, 495.
- [51] Sparagana S.P., Delgado M.R., Batchelor L.L. et al.: Seizures remission and antiepileptic drug discontinuation in children with tuberous sclerosis complex. *Arch. Neurol.*, 2003:60, 1286.
- [52] Curatolo P., Seri S., Verdecchia M. et al.: Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.*, 2001:23, 502.
- [53] Seri S., Cerquiglini A., Pisani F. et al.: Frontal lobe epilepsy associated with tuberous sclerosis: electroencephalographic-magnetic resonance fusioning. *J. Child Neurol.*, 1998:13, 33.
- [54] Ohmori I., Ohtsuka Y., Ohno S. et al.: Analysis of ictal EEG of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, 1998:39, 1277.
- [55] Jansen F.E., van Huffelen A.C., Bourez-Swart M. et al.: Consistent localization of interictal epileptiform activity on EEGs of patients with tuberous sclerosis. *Epilepsia*, 2005:46, 415.
- [56] Valencia I., Legido A., Yelin K. et al.: Anomalous inhibitory circuits in cortical tubers of human tuberous sclerosis complex associated with refractory epilepsy: aberrant expression of parvalbumin and calbindin-D28k in dysplastic cortex. *J. Child Neurol.*, 2006:49, 67.
- [57] Wang Y., Greenwood J.S., Calcagnotto M.E. et al.: Neocortical hyperexcitability in a human case of tuberous sclerosis complex and mice lacking neuronal expression of TSC1. *Ann. Neurol.*, 2007:61, 139.
- [58] Chiron C., Dulac O., Luna D. et al.: Vigabatrin in infantile spasms. *Lancet*, 1990:335, 363.
- [59] Curatolo P., Verdecchia M., Bombardieri R.: Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.*, 2001:23, 649.
- [60] Hancock E., Osborne J.P.: Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J. Child Neurol.*, 1999:14, 71.
- [61] Mackey M.T., Weiss S.K., Adams-Weber T. et al.: Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*, 2004:62, 1668.
- [62] Jambaque I., Chiron C., Dumas C. et al.: Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated with vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Res.* 2000:38, 151.
- [63] Lortie A., Plouin P., Chiron C. et al.: Characteristics of epilepsy in focal cortical dysplasia in infancy. *Epilepsy Res.*, 2002:51, 133.
- [64] Kossoff E.H., Thiele E.A., Pfeifer H.H. et al.: Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia*, 2005:46, 1684.
- [65] Chugani D.C., Chugani H.T., Muzik O. et al.: Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann. Neurol.*, 1998:44, 858.
- [66] Jansen F.E., Braun K.P., van Nieuwenhuizen O. et al.: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and identification of the epileptogenic tuber in patient with tuberous sclerosis. *Arch. Neurol.*, 2003:60, 1580.
- [67] Jansen F.E., Huiskamp G., van Huffelen A.C. et al.: Identification of the epileptogenic in patients with tuberous sclerosis: a comparison of high resolution EEG and MEG. *Epilepsia*, 2006:47, 108.
- [68] Wu J.Y., Sutherling W.W., Koh S. et al.: magnetic source imaging localizes epileptogenic zone in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology*, 2006:66, 1270.
- [69] Lazarowski A., Lubieniecki F., Camarero S. et al.: Multidrug resistance proteins in tuberous sclerosis and refractory epilepsy. *Pediatr. Neurol.*, 2004:30, 102.
- [70] Raznahan A., Higgins N.P., Yates J.R. et al.: Biological markers of intellectual disability in tuberous sclerosis. *Psychol. Med.*, 2007:1.
- [71] Joinson C., O'Callaghan F.J., Osborne J.P. et al.: Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol. Med.*, 2003:33, 335.
- [72] Humphrey A., Neville B.G., Clarke A. et al.: Autistic regression associated with seizure onset in an infant with tuberous sclerosis. *Dev. Med. Child Neurol.*, 2006:48, 609.

- [73] Deonna T., Roulet-Perez E., Chappuis H. et al.: Autistic regression associated with seizure onset in an infant with tuberous sclerosis. *Dev. Med. Child Neurol.*, 2007:49, 320.
- [74] Curatolo P., Porfirio M.C., Manzi B. et al.: Autism in tuberous sclerosis. *Eur. J. Ped. Neurol.*, 2004:8, 327.
- [75] Prather P., de Vries P.J.: Behavioural and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *J. Child Neurol.*, 2004:19, 666.
- [76] Harrison J.E., O'Callaghan F.J., Hancock E. et al.: Cognitive deficits in normally intelligent patients with tuberous sclerosis. *Am. J. Med. Genet.*, 1999:88, 642.
- [77] Bruni O., Cortesi F., Gianotti F. et al.: Sleep disorders in tuberous sclerosis: a polysomnographic study. *Brain Dev.*, 1995:17, 52.
- [78] Domańska-Pakieła D., Kotulska K., Józwiak S. et al.: Zmiany skórne w stwardnieniu guzowatym – przydatność kliniczna, współczesne poglądy na patomechanizm powstawania i leczenia. *Przeg. Derm.*, 2007:94, 689.
- [79] Józwiak S., Schwartz A., Janniger C.K. et al.: Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int. J. Dermatol.*, 1998:37, 911.
- [80] Webb D.W., Clarke A., Fryer A. et al.: The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br. J. Dermatol.*, 1996:135, 1.
- [81] Alper J.C., Holmes L.B.: The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4 641 newborns. *Pediatr. Dermatol.*, 1983:1, 58.
- [82] Norio R., Oksanen T., Rantanen J.: Hypopigmented skin alteration resembling tuberous sclerosis in normal skin. *J. Med. Genet.*, 1996:33, 184.
- [83] Vanderhoof S.L., Francis J.S., Pagon R.A. et al.: Prevalence of hypopigmented macules in a healthy population. *J. Pediatr.*, 1996:129, 355.
- [84] Nickel W.R., Reed W.B.: Tuberous sclerosis. *Arch. Dermatol.*, 1962:85, 209.
- [85] Kwiatkowski D.J., Shorty M.P.: Tuberous sclerosis. *Arch. Dermatol.*, 1994:130, 348.
- [86] Ward P.E., McCarthy D.J.: Periungual fibroma. *Cutis*, 1990:46, 118.
- [87] Schwartz A.R., Fernandez G., Kotulska K. et al.: Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics and management. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007:57, 189.
- [88] Bordarier C., Lelouch-Tubiana A., Robain O.: Cardiac rhabdomyoma and tuberous sclerosis in three fetuses: a neuropathological study. *Brain Dev.*, 1994:15, 467.
- [89] Czechowski J., Langille L., Varady E.: Intracardiac tumour and brain lesions in tuberous sclerosis. *Acta Radiol.*, 2000:41, 371.
- [90] Gushmann M., Entezami M., Becker L. et al.: Intrauterine rhabdomyoma of the heart. A case report. *Gen. Diagn. Pathol.*, 1997:143, 255.
- [91] Pullicino P., Curatolo P., Brinchi V. et al.: Antenatal diagnosis of tuberous sclerosis. *Lancet*, 1992:341, 176.
- [92] Chao A.S., Chao A., Wang T.H. et al.: Outcome of antenatally diagnosed cardiac rhabdomyoma: case series and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2008:31, 289.
- [93] Bader R.S., Chitayat D., Kelly E. et al.: Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence associated with tuberous sclerosis complex. *J. Pediatr.* 2003:143, 620.
- [94] Muhler M.R., Rake A., Schwabe M. et al.: Value of fetal cerebral MRI in sonographically proven cardiac rhabdomyoma. *Pediatr. Radiol.*, 2007:37, 467.
- [95] Józwiak S., Kawalec W., Dłużewska J. et al.: Cardiac tumours in tuberous sclerosis: their incidence and course. *Eur. J. Ped.*, 1994:153, 155.
- [96] Bosi G., Lintermans J.P., Pellegrino P.A. et al.: The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis. *Acta Paediatr.*, 1996:85, 928.
- [97] DiMario F.J., Diana D., Leopold H. et al.: Evolution of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex. *Clinical Pediatr.*, 1996:12, 615.
- [98] Józwiak S., Kotulska K., Kasprzyk-Obara J. et al.: Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatrics*, 2006:118, 1146.
- [99] Hishitani T., Hoshinomi K., Okagawa K. et al.: Rapid enlargement of cardiac rhabdomyoma during corticotropin therapy for infantile spasms. *Pediatr. Cardiol.*, 1997:13, 72.
- [100] Shepherd C.W., Gomez M.R., Lie J.T. et al.: Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin. Proc.*, 1991:66, 792.
- [101] Bissler J.J., Kingswood J.C.: Renal angioliopomata. *Kidney Int.*, 2004:66, 924.
- [102] Rakowski S.K., Winterkorn E.B., Paul E. et al.: Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.*, 2006:70, 1777.
- [103] Cook J.A., Oliver K., Mueller R.F. et al.: A cross section study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J. Med. Genet.*, 1996:33, 480.
- [104] Lemaitre L., Robert Y., Dubrulle F. et al.: Renal angioliopoma: growth followed up with CT and/or US. *Radiology*, 1995:197, 598.
- [105] Ewalt D.H., Diamond N., Ress C. et al.: Long term outcome of transcatheter embolization of renal angiomyolipomas due to tuberous sclerosis complex. *J. Urol.*, 2005:174, 1764.
- [106] Williams J.M., Racadio J.M., Johnson N.D. et al.: Embolization of renal angiomyolipomata in patients with tuberous sclerosis complex. *Am. J. Kidney Dis.*, 2006:47, 95.
- [107] Winterkorn E.B., Daouk G.H., Anupindi S. et al.: Tuberous sclerosis complex and renal angiomyolipoma: case report and review of the literature. *Pediatr. Nephrol.*, 2006:21, 1189.
- [108] Blethyn J., Jones A., Sullivan B.: Prenatal diagnosis of unilateral renal disease in tuberous sclerosis. *Br. J. Radiol.*, 1990:64, 161.
- [109] Sampson J.R., Maheshwar M.M., Aspinwall R. et al.: Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997:61, 843.
- [110] Bisceglia M., Galliani C.A., Senger C. et al.: Renal cystic disease: a review. *Adv. Anat. Pathol.*, 2006:13, 26.
- [111] Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P.: The tuberous sclerosis complex. *N. Engl. J. Med.*, 2006:355, 1345.
- [112] Bjornsson J., Short M.P., Kwiatkowski D.J. et al.: Tuberous sclerosis – associated renal cell carcinoma. *Am. J. Pathol.*, 1996:149, 1201.
- [113] Kiribuschi K., Uchida Y., Fukuyama Y. et al.: High incidence of fundus hamartomas and clinical significance of a fundus score in tuberous sclerosis. *Brain Dev.*, 1986:8, 509.
- [114] Rowley S.A., O'Callaghan F.J., Osborne J.P.: Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br. J. Ophthalmol.*, 2001:85, 420.
- [115] Szreter M., Józwiak S., Micałowicz R.: Objawy okulistyczne u chorych ze stwardnieniem guzowatym. *Klin. Oczna*, 1996:96, 315.
- [116] Miyake M., Tateishi U., Maeda T. et al.: Pulmonary lymphangioliomyomatosis in a male patient with tuberous sclerosis complex. *Radiat. Med.*, 2005:23, 525.
- [117] Astrinidis A., Khare L., Carsilio T. et al.: Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene TSC2 in patients with pulmonary lymphangioliomyomatosis. *J. Med. Genet.*, 2000:37, 55.
- [118] Franz D.N., Brody A., Meyer C. et al.: Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioliomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am. J. Res. Crit. Care Med.*, 2001:164, 661.
- [119] Costello L.C., Hartman T.E., Ryu J.H.: High frequency of pulmonary lymphangioliomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin. Proc.*, 2000:75, 591.
- [120] Avila N.A., Dwyer A.J., Rabel A. et al.: Sporadic lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioliomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology*, 2007:242, 277.
- [121] Yoshida S., Hayashi T., Ishii N. et al.: Bilateral renal angiomyolipoma coexistent with pulmonary lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis. *Int. Urol. Nephrol.*, 2006:38, 413.
- [122] Karbowiczek M., Astrinidis A., Balsara B.R. et al.: Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003:167, 976.

- [123] Sato T., Seyama K., Fujii H. et al.: Mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *J. Hum. Genet.*, 2002:47, 20.
- [124] Finley G.A., York B., Karas R. H. et al.: Estrogen-induced smooth muscle cell growth is regulated by tuberin and associated with altered activation of platelet-derived growth factor receptor – beta and ERK-1/2. *J. Biol. Chem.*, 2004:279, 23114.
- [125] Yates J.R.W.: Tuberous sclerosis. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2006:14, 1065.
- [126] Rener-Primec Z., Stare J., Neubauer D.: The risk of lower mental outcome in infantile spasms increased after three weeks of hypsarrhythmia duration. *Epilepsia*, 2006:47, 2202.
- [127] Humprey A., Neville B.G.R., Clarke A. et al.: Autistic regression associated with seizure onset in an infant with tuberous sclerosis. *Dev. Med. Child Neurol.*, 2006:48, 609.
- [128] Józwiak S., Domańska-Pakieła D., Kotulska K. et al.: Treatment before seizures: new indication for antiepileptic therapy in children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, 2007:48, 1632.
- [129] Józwiak S., Respondek-Liberska M., Domańska-Pakieła D. et al.: May we prevent epilepsy in tuberous sclerosis complex? *Eur. J. Ped. Neurol.*, 2008:12 (suppl. 1), 13.
- [130] Yates J.R., van Backel I., Sepp T. et al.: Female getmline mosaicism in tuberous sclerosis confirmed by molecular genetic analysis. *Hum. Mol. Genet.*, 1997:6, 2265.
- [131] Kaczorowska M., Borkowska J., Domańska-Pakieła D. et al.: Clinical characteristics of tuberous sclerosis complex in patients with no TSC1 or TSC2 mutations identified. *Neurol. Dziec.*, 2006:15, 15.
- [132] Józwiak J., Józwiak S., Oldak M.: Molecular activity of sirolimus and its possible application in tuberous sclerosis treatment. *Med. Res. Rev.*, 2006:15, 287.
- [133] Goncharova E.A., Goncharov D.A., Lim P.N. et al.: Modulation of cell migration and invasiveness by tumor suppressor TSC2 in lymphangioleiomyomatosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2006:34, 473.
- [134] Lee L., Sudentas P., Dabora S.L.: Combination of a rapamycin analog (CCI-779) and interferon gamma is more effective than single agents in treating a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006:45, 933.
- [135] Robb V.A., Karbowniczek M., Klein-Szanto A.J. et al.: Activation of the mTOR signaling pathway in renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 2007:177, 346.
- [136] Weimbs T.: Regulation of mTOR by polystin-1: is polycystic kidney disease a case of futile repair? *Cell Cycle*, 2006:5, 1
- [137] Kaur S., Lal L., Sassano A. et al.: Regulatory effects of mammalian target of rapamycin- activated pathways in type I and II interferon signaling. *J. Biol. Chem.*, 2007:282, 1757.
- [138] Messina M.P., Rautkys A., Lee L. et al.: Tuberous sclerosis preclinical studies: timing of treatment, combination of a rapamycin analog (CCI-779) and interferon gamma, and comparison rapamycin to CCI-779. *BMC Pharmacol.*, 2007:6, 7.
- [139] Lee L., Sudentas P., Donohue B. et al.: Efficacy of rapamycin analog (CCI-779) and IFN-gamma in tuberous sclerosis mouse models. *Genes Chromosomes Cancer*, 2005:42, 213.
- [140] Wienecke R., Fackler I., Linsenmaier U. et al.: Antitumoral activity of rapamycin in renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Am. J. Kidney Dis.*, 2006:48, 27.
- [141] Herry I., Neukirch C., Debray M.P. et al.: Dramatic effect of sirolimus on renal angiomyolipomas in a patient with tuberous sclerosis complex. *Eur. J. Inter. Med.*, 2007:18, 76.
- [142] Bissler J.J., McCormack F.X., Young L.R. et al.: Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N. Eng. J. Med.*, 2008:358, 140.
- [143] Franz D.N., Leonard J., Tudor C. et al.: rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann. Neurol.*, 2006:59, 490.
- [144] Paul E., Thiele E.: Efficacy of sirolimus in treating tuberous sclerosis and lymphangioleiomyomatosis. *N. Eng. J. Med.*, 2008, 358, 190.

Adres do korespondencji:

Klinika Neurologii i Epileptologii IP-CZD, Aleja Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, e-mail: dorp@mp.pl