

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

Karol Jastrzębski, Jarosław Zagórski,
Wiesław Chudzik, Andrzej Klimek

Received: 14.06.2007

Accepted: 14.06.2007

Published: 30.06.2007

Molekularne podłoże stwardnienia guzowatego – część I

Molecular background of tuberous sclerosis complex – part I

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii i Epileptologii II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, e-mail: centurio@mp.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Stwardnienie guzowate jest postępującą, dziedziczną autosomalnie dominującą chorobą dotyczącą w głównej mierze: skóry, ośrodkowego układu nerwowego, nerek, płuc, serca. Chorobowość stwardnienia guzowatego w ogólnej populacji jest szacowana na 1:10 000-30 000. Kryteria diagnostyczne oparte są na przeświadczeniu, że nie istnieje jeden patognomiczny objaw choroby, a formalna diagnoza może zostać postawiona w momencie stwierdzenia dwóch tzw. dużych kryteriów diagnostycznych. Choroba jest związana z mutacjami w dwóch antykonoginach: *TSC1* i *TSC2*, których produkty białkowe tworzące kompleks hamują aktywność szlaku sygnałowego mTOR. Gen *TSC1* znajduje się na chromosomie 9q34, zawiera 23 eksony i koduje hamartynę. Gen *TSC2* znajduje się na chromosomie 16p13, zawiera 41 eksonów i koduje tuberynę. Białka te ściśle współdziałają na poziomie molekularnym, a mutacje zaburzające te relacje powodują stwardnienie guzowate. *TSC2* jest jedynym znanym białkiem wyzwalającym aktywność GTPazową (GAP) homologu białka RAS, obficie występującego w mózgu (RHEB), dlatego w przypadku nieobecności funkcjonującego kompleksu *TSC1/TSC2* dochodzi do wzrostu poziomu białka RHEB połączonego z GTP (RHEB-GTP). Poziom białka RHEB-GTP w największym stopniu reguluje aktywność kompleksu mTOR. Zaktywowany kompleks mTOR reguluje w kolejnym etapie: rybosomalne kinazy S6 (S6K1 i S6K2) oraz białko wiążące eukariotyczny czynnik inicjujący E4 (E4-BP1). Rapamycyna jest jednym ze znanych inhibitorów szlaku sygnałowego mTOR i tym samym potencjalnym lekiem.

SŁOWA KLUCZOWE: stwardnienie guzowate, epidemiologia, kryteria diagnostyczne, geny *TSC1/2*, mTOR, rapamycyna

Summary

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a progressive, dominantly inherited disorder affecting multiple organs mainly: skin, central nervous system, kidneys, lungs, heart and eyes. The prevalence of tuberous sclerosis among general population is estimated to be one in 10,000-30,000. The diagnostic criteria for TS are based on the premise that there are probably no truly one pathognomic clinical sign but two or more major features are required for formal diagnosis. This disease is associated with mutation in two tumour suppressor genes: *TSC1* and *TSC2*. The main function of protein encoded by *TSC1* and *TSC2* genes is suppressing signal in the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *TSC1* is located on chromosome 9q34, the gene contains 23 exons and encodes hamartin. *TSC2* is located on chromosome 16p13, the gene contains 41 exons and encodes tuberin. The proteins interact directly with one another and pathological mutations affecting either gene result in TS phenotype. *TSC2* protein is the only known GTPase activating protein (GAP) for RAS homolog enriched in brain (RHEB), so that in the absence of functional *TSC1/TSC2* complex,

RHEB-GTP levels rise. RHEB-GTP levels have a major role in regulating the state of activation of the mTOR complex. Activated mTOR complex has two primary downstream targets: the ribosomal S6 kinases (S6K1 and S6K2) and the eukaryotic initiation factor E4 – binding protein 1 (E4-BP1). The rapamycin is the one of known inhibitors of mTOR and potential drug for TSC.

KEY WORDS: tuberous sclerosis, epidemiology, diagnostic criteria, genes *TSC1/2*, mTOR, rapamycin

DEFINICJA

Stwardnienie guzowate [SG, OMIM 191100; ang. *tuberous sclerosis complex*, TSC – dla odróżnienia od Turner’s syndrome, TS; samo słowo *complex* ma podkreślać zmienność obrazu klinicznego; *tuberose sclerosis*; *epiloia* – połączenie słów: *epilepsy* i *anoia* (*anoia* jest uważana za synonim upośledzenia umysłowego)] to postępujące schorzenie uwarunkowane genetycznie, zaliczane do dysplazji neuroektodermalnych o dziedziczeniu autosomalnie dominującym, z prawie całkowitą penetracją i zmienną ekspresją fenotypową⁽¹⁻⁴⁾, nawet w obrębie tej samej rodziny⁽⁵⁻⁷⁾. Choroba charakteryzuje się występowaniem mnogich łagodnych guzów zwanych *hamartoma* w wielu narządach i sporadycznie nowotworów złośliwych.

MANIFESTACJA KLINICZNA

Pierwszym opisem zmian skórnych w SG był najprawdopodobniej opis zmian na twarzy z roku 1835 wykonany przez francuskiego dermatologa Rayera. Pierwszą informację o zmianach w sercu spotykamy w doniesieniu prasowym (1862 r.) z autopsji noworodka z mnogimi nowotworami serca. Opis ten zawdzięczamy von Recklinghausenowi, który stwierdził również obecność „stwardnień” w mózgu, jednak nie powiązał obu tych patologii. Opis zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), nerkach, manifestację kliniczną oraz obecnie najczęściej używaną nazwę tej jednostki chorobowej (fr. *sclérose tubéreuse*) zawdzięczamy pracom francuskiego lekarza Bourneville’a z 1880 i 1881 roku. Bourneville przedstawił również patomorfologiczne różnice pomiędzy SG a stwardnieniem rozsianym. W 1905 roku Campbell

podał klasyczną kliniczną (diagnostyczną) triadę objawów: padaczka, upośledzenie umysłowe (wówczas idiotyzm) i naczyńniakowłókniaki twarzy (wówczas *adenoma sebaceum*), która pozwalała postawić diagnozę bez autopsji⁽⁸⁾. Ww. triada znana była w literaturze jako tzw. „klasyczna triada Vogta”, jednak praca tego badacza została opublikowana 3 lata później⁽⁹⁾ niż praca Campbella, z tego powodu stosowanie tego eponimu wydaje się niewłaściwe. Obecnie wiadomo, że objawy składające się na klasyczną triadę występują u około 29% pacjentów z SG, natomiast u 6% nie stwierdza się żadnego z ww. objawów⁽⁵⁾.

Padaczka dotyka około 80-90% chorych na SG w ciągu ich życia, zazwyczaj w dzieciństwie. Pierwsze napady pojawiają się zwykle w 1. roku życia. Uważa się, że u około 1/3 dzieci z napadami padaczkowymi rozwinię się zespół Westa⁽¹⁰⁾, który może wyewoluować w zespół Lennoxa-Gastauta⁽¹¹⁾.

Zaburzenia poznawcze oraz zachowania u pacjentów z SG mogą przybrać różne formy i stanowią zwykle główny problem rodzin opiekujących się chorym. Najczęściej wymienianymi zaburzeniami ze sfery poznawczej są: opóźnienie umysłowe i problemy w nauce; z kręgu zaburzeń zachowania: autyzm, zespół Aspergera oraz ADHD (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*)⁽¹²⁾ (tabela 1). Uważa się, że połowa pacjentów z SG ma normalny IQ (>70), jednak w porównaniu z grupą zdrowego rodzeństwa i tak niższy o około 12 punktów. Skrajnie niskie możliwości intelektualne (IQ<20) stwierdza się u 1/3 chorych⁽¹³⁾.

Częstość występowania SG w grupie osób z autyzmem szacowana jest na 1-4%, natomiast u dzieci z SG częstość występowania autyzmu oceniana jest na 25-50%⁽¹⁴⁾. Wiedzimy więc, że autyzm związany jest niewątpliwie z przebiegiem SG, co w minionych latach było niedoceniane.

<p>Funkcje poznawcze: Uogólniony deficyt funkcji poznawczych (upośledzenie umysłowe, trudności w nauce) Specyficzne deficyty funkcji poznawczych Trudności w nawiązywaniu kontaktów społecznych Trudności językowe Trudności w skupieniu uwagi Zaburzenia funkcji wykonawczych Deficyty poszczególnych rodzajów pamięci Zaburzenia zdolności ruchowych</p>	<p>Zachowanie: Autyzm, zespół Aspergera i inne zaburzenia ze spektrum autyzmu ADHD Agresja Negatywizm, czyli czasowa niechęć do zmian Labilność emocjonalna Zespół depresyjny Zespół lękowy Zaburzenia snu Związane z padaczką zaburzenia psychotyczne</p>
---	--

Tabela 1. Problemy poznawcze i w zachowaniu chorych z SG wg de Vries⁽¹²⁾

Z tzw. „klasycznej triady” objawów w aktualnych kryteriach diagnostycznych (tabela 4) utrzymały się jedynie zmiany dotyczące skóry twarzy (naczyniakowłókniaki). Padaczkę i upośledzenie umysłowe uważa się za wykładnik zmian patologicznych w OUN, a jednocześnie stwierdzenie zmian na skórze twarzy, padaczki wraz z upośledzeniem umysłowym wcale nie przesądza o rozpoznaniu i powinno skłonić do wykonania badań obrazowych celem potwierdzenia diagnozy.

Najczęściej spotykane morfologiczne wykładniki SG w OUN to: guzy korowe (ang. *cortical tubers or focal dysplasias*)^(3,15), guzki podwyściółkowe (ang. *subependymal nodules or subependymal glial nodules*), które makroskopowo na powierzchni komór bocznych wyglądają jak zastęły wosk z kapiącej świecy (ang. *candle drippings*)⁽¹⁵⁾ i jako defekt komórek progenitorowych uważane są za zmiany prekursorowe dla gwiaździka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (ang. *subependymal giant cell astrocytoma*)^(3,16), pozostałości migracji neuronalnej w istocie białej mózgu widoczne tylko w badaniu za pomocą RM, w co najmniej 1,5 T polu magnetycznym⁽¹⁷⁾ oraz inne zmiany wymienione w tabeli 2.

U chorych z SG stwierdza się również zmiany dotyczące skóry (zostaną one wymienione w kolejności, zaczynając od najczęściej spotykanych wg Józwiaka i wsp.⁽²⁾): co najmniej trzy znamiona bezbarwne (ang. *hypomelanotic macules*), naczyniakowłókniaki twarzy, dawniej niesłusznie zwane gruczolakami łojowymi (łac. *adenoma sebaceum*), ogniska skóry szagrynowej (ang. *shagreen path*), zmiany typu *café-au-lait*, uszypułowane włókniaki karku (ang. *molluscum fibrosum pendulum*), płaskie włókniaki czoła (ang. *forehead fibrous plaque*), nieurazowe włókniaki okołopaznokciowe (ang. *periungual fibromas*) zwane guzkami Koenaena, zmiany skórne typu *confetti* (ang. *confetti-like lesions*) (tabela 3).

Przyżyciowo zmiany w nerkach stwierdza się u około 50% chorych⁽¹⁸⁾ na SG. W jednym z badań wielośrod-

kowych takie zmiany stwierdzono u 57,5% pacjentów, wśród których naczyniakomięśniakofuszcaki (ang. *angiomyolipoma*, AML) stwierdzono u 85,4%, torbiele u 44,8% i raka nerki (ang. *renal cell carcinoma*, RCC) u 4,2%⁽¹⁹⁾. Naczyniakomięśniakofuszcaki występują obustronnie i zazwyczaj jest ich tak wiele, że trudno je policzyć, w odróżnieniu od torbiele nerek, które są mniej liczne (zazwyczaj mniej niż pięć), jednak mają tendencje do powiększania się w czasie życia pacjenta⁽²⁰⁾. Najczęściej opisywaną zmianą płucną jest limfangioleiomatoza (ang. *lymphangioliomyomatosis*, LAM), dotykająca około 4,6% kobiet z SG i zawsze prowadząca do śmierci^(21,22). Inną, opisywaną w ostatnim czasie zmianą przypisywaną stwardnieniu guzowatemu jest wieloogniskowy przerost mikrogrudkowy pneumocytów (ang. *multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia*, MMPH)^(23,24). Interesujący wydaje się fakt, że AML i LAM zaliczane są do „nowej” grupy nowotworów wywodzących się z okołonaczyniowych komórek nabłonkowych (ang. *perivascular epitheloid cells*, PEC), których wspólną cechą immunohistochemiczną jest pozytywna reakcja z markerem melanosomów HMB-45⁽²⁵⁾. Nomenklatura tej grupy nowotworów („PEComa”) jest nadal kwestią sporną⁽²⁶⁾.

Sercowa manifestacja SG zależy od ilości, wielkości i umiejscowienia mięśniaka prążkowanokomórkowego (ang. *rhabdomyoma*). Najczęściej wymienia się: szmer sercowy, kardiomegalię, arytmie komorowe i nadkomorowe oraz hemodynamiczne zaburzenia, prowadzące w niektórych przypadkach do zgonu. Te łagodne guzy serca zazwyczaj ulegają spontanicznej regresji i, jeśli nie powodują istotnych zaburzeń hemodynamicznych, nie wymagają interwencji kardiologicznej⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Zmiany, jakie stwierdza się w narządzie wzroku w przypadku SG, dzielone są tradycyjnie na zmiany siatkówkowe i niesiatkówkowe. Do siatkówkowych, hamartomatycznych zalicza się tzw. zmiany typu 1., czyli szare,

Nadnamiotowa prezentacja

- Guzy korowe
- Guzki podwyściółkowe
- Gwiaździk olbrzymiokomórkowy podwyściółkowy
- Pozostałości migracji neuronalnej w istocie białej mózgu
- Agenezja/dysplazja ciała modzelowatego
- Przezplaszczowa dysplazja kory
- związana z:
 - hemimegacefalią
 - schizencefalią
 - tętniakami naczyń wewnątrzczaszkowych
 - angiopatią typu moya-moya, u podstawy której leżą zmiany w tętnicach szyjnych wewnętrznych

Podnamiotowa prezentacja

- Linijne bądź w kształcie zakrętów zwapnienia w mózdzku
- Zwapnienia w obrębie istoty białej mózdzku
- Agenezja/hipoplazja półkuli bądź robaka mózdzku
- Powiększenie półkuli mózdzku
- Guzki podwyściółkowe pnia mózgu lub czwartej komory

Tabela 2. Nadnamiotowe i podnamiotowe zmiany patologiczne obecne w SG wg DiMario⁽¹⁷⁾

Rodzaj zmiany skórnej	%
Znamiona bezbarwne	97,2
Naczyniakowłókniaki twarzy	74,5
Ogniska skóry szagrynowej	48,1
Zmiany typu <i>café-au-lait</i>	28,3
Włókniaki uszypułowane karku	22,6
Płaskie włókniaki czoła	18,9
Włókniaki okołopaznokciowe	15,1
Zmiany skórne typu <i>confetti</i>	2,8

Tabela 3. Zmiany skórne stwierdzone u 106 dzieci z SG wg Józwiaka⁽²⁾

przejrzyste, płaskie, gładkie bez cech uwapnienia, oraz typu 2. – nieprzejrzyste, wyniesione, wieloguzkowe, jednocześnie uwapnione zmiany przypominające owoc morwy, a także zmiany typu 3., tzw. zmiany przejściowe, będące mieszaniną cech wymienionych wcześniej. Do niesiatkówkowych manifestacji zalicza się naczyniakowłókniaki powiek, szczelinę (*coloboma*) tęczęwki, soczewki i naczyniówki, zęza, białe zabarwienie rzęs (*poliosis*), obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (*papilloedema*) i sektorową depigmentację tęczęwki⁽³⁰⁾. Uwidocznienie zmian typu 1. za pomocą samej tylko funduskopii bywa czasami trudne, jednak ich obecność może być łatwo wykryta przy użyciu angiografii fluoresceinowej⁽³¹⁾.

EPIDEMIOLOGIA

Przeprowadzono kilka dużych badań epidemiologicznych dotyczących SG i tak w badaniach szwedzkich w przedziale wiekowym 0-20 lat chorobowość (ang. *prevalence*) wynosiła 1:12 900, największy szczyt przypadła w przedziale wiekowym 11-15 lat (1:6800), a współczynnik liczby mężczyzn do kobiet wynosił 0,8:1⁽³²⁾. W rejonie Oksfordu (UK) chorobowość wynosiła 1:29 900 u osób poniżej 65. roku życia, a u osób poniżej 30. roku życia – 1:21 500, gdy u dzieci poniżej 5. roku życia

– 1:15 400⁽³³⁾. Odmienne wartości stwierdzono w innych częściach UK: w Szkocji ogólna chorobowość wynosiła 1:27 000⁽³⁴⁾, natomiast w Irlandii Północnej – 1:24 956⁽³⁵⁾. W badaniu w rejonie San-in w Japonii chorobowość wynosiła 1:31 000⁽³⁶⁾. Jak do tej pory nie przeprowadzono tego rodzaju badań statystycznych na terenie Polski, należy się jednak spodziewać, że chorobowość u osób poniżej 20.-30. roku życia powinna się mieścić w przedziale 1:10 000-1:30 000. Warto również nadmienić, że nie istnieje jedna prawdziwie patognomoniczna cecha, która pozwalałaby ustalić prawidłowe rozpoznanie, co tym samym utrudnia przeprowadzenie dokładnych badań. Sama metodyka badań epidemiologicznych wiąże się z możliwością popełnienia błędów, co może skutkować, jak w przypadku SG na terenie UK, niedoszacowaniem populacji chorych^(37,38).

KRYTERIA ROZPOZNANIA

Jak wcześniej zaznaczono, symptomatologia SG jest wieloraka i niejednoczasowa, co oznacza trudności diagnostyczne nawet po wielu latach przebiegu choroby. Opracowano zatem kryteria diagnostyczne, które ostatni raz były rewidowane w 1998 roku na konferencji w Annapolis (Maryland, USA)⁽⁴⁾ i opierają się na wynikach ba-

I. DUŻE KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE	II. MAŁE KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE
<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Angiofibroma</i> twarzy lub płaskie włókniaki czoła 2. Atraumatyczne włókniaki okołopaznokciowe 3. Znamiona bezbarwne (co najmniej trzy) 4. Ogniska skóry szagrynowej 5. Guzy korowe mózgu* 6. Guzki podwysięłkowe mózgu 7. Mnogie hamartomy siatkówki 8. Podwysięłkowy gwiaździatek olbrzymiokomórkowy 9. Mięśniaki przątkowanokomórkowe serca (pojedyncze lub mnogie) 10. Limfangioleiomiomatoza płuc (LAM)** 11. Naczyniakomięśniakotłuszczaki nerek/nerki (AML)** 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mnogie ubytki szkliwa 2. Polipy odbytu 3. Torbiele kości 4. Pozostałości migracji neuronalnej w istocie białej mózgu 5. Włókniaki dziąseł 6. Hamartomy o pozanerkowej lokalizacji 7. Nieupigmentowane plamy na siatkówce oka 8. Plamy na skórze typu <i>confetti</i> 9. Mnogie torbiele nerek
<p>* Jeśli korowa dysplazja stwierdzana jest jednocześnie z ogniskami migracji neuronalnej w istocie białej mózgu, to obie zmiany powinny być liczone jako jedna cecha/kryterium diagnostyczne SG.</p> <p>** Jeśli LAM i AML stwierdzane są jednocześnie, konieczne jest stwierdzenie innej cechy/innych cech SG przed ustaleniem ostatecznego rozpoznania.</p> <p>Rozpoznanie pewne – dwa duże lub jedno duże i dwa małe kryteria diagnostyczne Rozpoznanie prawdopodobne – jedno duże i jedno małe kryterium diagnostyczne Podejrzanie SG – jedno duże lub więcej niż dwa małe kryteria diagnostyczne</p>	

Tabela 4. Kryteria diagnostyczne SG wg Roach⁽³⁹⁾

dania klinicznego oraz radiologicznego. Badania genetyczne nie są wymagane do ustalenia rozpoznania, jednak stają się użyteczne przy rozstrzyganiu przypadków niepewnych i w poradnictwie genetycznym. Aby postawić formalną diagnozę pewnego stwardnienia guzowatego, należy stwierdzić zmiany przypisywane tej jednostce chorobowej w dwóch różnych narządach lub w ostateczności dwie różne zmiany w tym samym narządzie⁽³⁹⁻⁴¹⁾, co przekłada się na stwierdzenie dwóch dużych kryteriów diagnostycznych lub jednego dużego i dwóch małych (tabela 4).

SPOSÓB DZIEDZICZENIA ORAZ KORELACJA GENOTYP – FENOTYP

Pierwsze przesłanki na temat dziedzicznego podłoża SG pojawiły się dopiero dziesięć lat po „ponownym odkryciu” praw Mendla, to jest w 1910 roku, kiedy to Kirpicznik opisał chorych bliźniaków oraz trójpokoleniową rodzinę z SG, jednak dopiero Berg w 1913 roku uznał, że SG jest schorzeniem dziedzicznym na podstawie obserwacji dwupokoleniowej rodziny. W 1935 roku Gunther i Penrose zwrócili uwagę na autosomalnie dominujący charakter dziedziczenia SG i ocenili, że około 50% przypadków choroby przypada na postać sporadyczną, pozostała część – na postacię rodzinne⁽⁴²⁾. Obecnie ogólnie jest przyjęte, że 2/3 przypadków to mutacje *de novo*^(41,53). Stwierdzenie, że choroba ta jest uwarunkowana genetycznie, przyniosło owoce w 1993 roku w postaci zidentyfikowania locus (16p13.3) i produktu białkowego genu *TSC2* – tuberyny (ang. *tuberin*)⁽⁴³⁾. W roku 1997 zbadano kolejne locus (9q34) i zidentyfikowano związany z nim gen *TSC1*. Jego produkt białkowy nazwano hamartyną (ang. *hamartin*)⁽⁴⁴⁾. W związku z tym, że SG jest związane z licznymi zmianami typu *hamartoma*, podejrzewano, że geny *TSC1* i *TSC2* są supresorami nowotworów (ang. *tumour suppressor genes, antioncogens*). Oznacza to, że do wystąpienia nieprawidłowego fenotypu komórki musi zaistnieć mutacja „wyłączająca” drugi prawidłowy allel (tzw. utrata heterozygotyczności, ang. *lost of heterozygosity, LOH*), a zatem na poziomie molekularnym musi zdarzyć się sytuacja, jaką spotyka się przy dziedziczeniu cechy autosomalnie recesywnej, co zgodne jest z teorią „dwóch uderzeń” Knudsona. Obecnie oba geny zaliczane są powszechnie do genów supresorowych nowotworów (antyonkogenów)⁽⁴⁵⁾. Wyjątkiem od tej zasady mogą być zmiany stwierdzane w OUN, np. guzy korowe⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾, co może mieć znaczenie kliniczne. W późniejszych latach okazało się, że ww. białka tworzą kompleks i współdziałają razem na poziomie molekularnym⁽⁴⁸⁾, a występujące mutacje zaburzają ich wzajemne interakcje⁽⁴⁹⁾. U około 15% pacjentów z pewnym rozpoznaniem SG nie udało się jednak zidentyfikować mutacji w obrębie genów *TSC1* i *TSC2* pomimo stosowania wielu technik badawczych jednocześnie. Uważa się, że część przypadków można przypisać mutacjom

w jeszcze nieznanymi miejscach regulatorowych dla ww. genów oraz tzw. mozaicyzmu (ang. *mosaicism*)⁽⁵⁰⁾. Stwierdzono, że w grupie niespokrewnionych rodzin ze znaną mutacją mozaicyzm występuje u około 10% rodzin (6/62) i prawdopodobnie odsetek ten jest większy, gdyż nie wszyscy rodzice wyrazili zgodę na badanie⁽⁵¹⁾. Występowanie mozaicyzmu może dotyczyć wybiórczo linii komórek rozrodczych^(51,52). W przytoczonym badaniu Verhoefa i wsp.⁽⁵¹⁾ okazało się również, że osoby będące mozaikami nie cierpiały na padaczkę i posiadały normalną inteligencję oraz że w niektórych przypadkach spełniały kryteria SG dopiero po wykonaniu szczegółowych badań obrazowych. Ryzyko posiadania chorego potomstwa zależy w przypadku mozaik od proporcji komórek rozrodczych posiadających/nieposiadających patologicznej mutacji, co tym samym utrudnia poradnictwo genetyczne⁽⁵¹⁾.

Ekspresja fenotypu wśród chorych jest osobniczo zmienna, do tej pory udało się ustalić, że u osób ze sporadycznym SG posiadających mutacje w genie *TSC1* rzadziej występują: padaczka, ciężkie upośledzenie umysłowe, jest mniejsza liczba guzków podwyściółkowych i guzów korowych, rzadziej są zajęte nerki i nie stwierdza się zajęcia siatkówki, a naczynekówłókniaki twarzy są słabiej wyrażone⁽⁵³⁾. Padaczka, upośledzenie umysłowe i guzki podwyściółkowe zdarzają się częściej u osób posiadających mutacje genu *TSC2* w rejonie odpowiedzialnym za kodowanie domeny GAP (ang. *GTPase activating protein*)⁽⁵⁰⁾, w którym to rejonie stwierdza się głównie mutacje typu „zmiana sensu” (ang. *missense mutation*)⁽⁵⁴⁾. Mutacje te zaburzają główną fizjologiczną rolę kompleksu TSC1-TSC2, polegającą na wyzwoleniu aktywności GTPazowej białka Rheb (ang. *Ras homologue enriched in brain*) połączonego z GTP⁽⁵⁵⁾.

W części pierwszej artykułu autorzy skupili się na prezentacji wykładników klinicznych tej wieloukładowej choroby, co niewątpliwie pozwoli lepiej zrozumieć molekularne podstawy rządzące przebiegiem procesu patologicznego, ale i potencjalnego leczenia.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Gold A.P.: Stwardnienie guzowate. W: Rowland L.P. (red.): Neurologia Merritta. Urban & Partner, Wrocław 2004: 596-601.
2. Jóźwiak S., Schwartz R.A., Janniger C.K. i wsp.: Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. Int. J. Dermatol. 1998; 37: 911-917.
3. Biernat W.: Zespoły rodzinnego rozwoju nowotworów OUN. W: Liberski P.P., Papierz W. (red.): Neuropatologia Mossakowskiego. Czelej, Lublin 2005: 831-842.
4. Roach E.S., Gomez M.R., Northrup H.: Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. J. Child Neurol. 1998; 13: 624-628.

5. Józwiak S., Michałowicz R.: Skąpoobjawowe występowanie stwardnienia guzowatego w dwóch rodowodach. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1996; 30: 917-923.
6. Osborne J.P., Jones A.C., Burley M.W. i wsp.: Non-penetrance in tuberous sclerosis. *Lancet* 2000; 335: 1698.
7. Humphrey A., Higgins J.N., Yates J.R., Bolton P.F.: Monozygotic twins with tuberous sclerosis discordant for the severity of developmental deficits. *Neurology* 2004; 62: 795-798.
8. Morse R.P.: Tuberous sclerosis. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 1257-1258.
9. Vogt H.: Zur Diagnostik der Tuberösen Sklerose. *Erforsch. Behandl. Jugend. Schwachsinn* 1908; 2: 1-16.
10. Thiele E.A.: Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J. Child Neurol.* 2004; 19: 680-686.
11. Ohtsuka Y., Ohmori I., Oka E.: Long-term follow-up of childhood epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsia* 1998; 39: 1158-1163.
12. de Vries P., Humphrey A., McCartney D. i wsp.: Consensus clinical guidelines for the assessment of cognitive and behavioral problems in tuberous sclerosis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 2005; 14: 183-190.
13. Prather P., de Vries P.J.: Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *J. Child Neurol.* 2004; 19: 666-674.
14. Wiznitzer M.: Autism and tuberous sclerosis. *J. Child Neurol.* 2004; 19: 675-679.
15. Walsh C.A.: Genetic malformations of the human cerebral cortex. *Neuron* 1999; 23: 19-29.
16. Ess K.C., Kamp C.A., Tu B.P., Gutmann D.H.: Developmental origin of subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2005; 64: 1446-1449.
17. DiMario F.J. Jr.: Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. *J. Child Neurol.* 2004; 19: 650-657.
18. Malkiewicz B., Dembowski J., Wróbel M. i wsp.: *Angiomyolipoma* nerek w zespolu Bourneville'a-Pringle'a. *Urol. Pol.* 2005; 58: 1.
19. Rakowski S.K., Winterkorn E.B., Paul E. i wsp.: Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis and predictive factors. *Kidney Int.* 2006; 70: 1777-1782.
20. Casper K.A., Donnelly L.F., Chen B., Bissler J.J.: Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. *Radiology* 2002; 225: 451-456.
21. Carsillo T., Astrinidis A., Henske E.P.: Mutations in the tuberous sclerosis complex gene *TSC2* are a cause of sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000; 97: 6085-6090.
22. Sato T., Seyama K., Kumasaka T. i wsp.: A patient with *TSC1* germline mutation whose clinical phenotype was limited to lymphangiomyomatosis. *J. Intern. Med.* 2004; 256: 166-173.
23. Maruyama H., Ohbayashi C., Hino O. i wsp.: Pathogenesis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangiomyomatosis in tuberous sclerosis and association with tuberous sclerosis genes *TSC1* and *TSC2*. *Pathol. Int.* 2001; 51: 585-594.
24. Fujitaka K., Isobe T., Oguri T. i wsp.: A case of micronodular pneumocyte hyperplasia diagnosed through lung biopsy using thoracoscopy. *Respiration* 2002; 69: 277-279.
25. Khan M.S., Iram S., O'Brien T.S., Dasgupta P.: Renal 'perivascular epitheloid cell-omas'. *BJU Int.* 2006; 89: 1146-1147.
26. Letters to the Editor. *Mod. Pathol.* 2002; 15: 87-90.
27. Józwiak S., Kotulska K., Kasprzyk-Obara J. i wsp.: Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatrics* 2006; 118: 1146-1151.
28. Quek S.C., Yip W., Quek S.T. i wsp.: Cardiac manifestations in tuberous sclerosis: a 10-year review. *J. Paediatr. Child Health* 1998; 34: 283-287.
29. DiMario F.J. Jr, Diana D., Leopold H., Chameides L.: Evolution of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex. *Clin. Pediatr.* 1996; 35: 615-619.
30. Rowley S.A., O'Callaghan F.J., Osborne J.P.: Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br. J. Ophthalmol.* 2001; 85: 420-423.
31. Mennel S., Meyer C., Eggarter F.I., Peter S.: Autofluorescence and angiographic findings of retinal astrocytic hamartomas in tuberous sclerosis. *Ophthalmologica* 2005; 219: 350-356.
32. Ahlsén G., Gillberg I.C., Lindblom R., Gillberg C.: Tuberous sclerosis in Western Sweden. A population study of cases with early childhood onset. *Arch. Neurol.* 1994; 51: 76-81.
33. Hunt A., Lindenbaum R.H.: Tuberous sclerosis: a new estimate of prevalence within the Oxford region. *J. Med. Genet.* 1984; 21: 272-277.
34. Sampson J.R., Scahill S.J., Stephenson J.B. i wsp.: Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J. Med. Genet.* 1989; 26: 28-31.
35. Devlin L.A., Shepherd C.H., Crawford H., Morrison P.J.: Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis and prevalence within Northern Ireland. *Dev. Med. Child Neurol.* 2006; 48: 495-499.
36. Ohno K., Takeshita K., Arima M.: Frequency of tuberous sclerosis in San-in district (Japan) and birth weight of patients with tuberous sclerosis. *Brain Dev.* 1981; 3: 57-64.
37. O'Callaghan F.J.K.: Tuberous sclerosis. *BMJ* 1999; 318: 1019-1020.
38. O'Callaghan F.J., Shiell A.W., Osborne J.P., Martyn C.N.: Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet* 1998; 351: 1490.
39. Roach E.S., Sparagana S.P.: Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J. Child Neurol.* 2004; 19: 643-649.
40. Hyman M.H., Whittemore V.H.: National Institutes of Health consensus conference: tuberous sclerosis complex. *Arch. Neurol.* 2000; 57: 662-665.
41. Yates J.R.: Tuberous sclerosis. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14: 1065-1073.
42. Au K.S., Williams A.T., Gambello M.J., Northrup H.: Molecular genetic basis of tuberous sclerosis complex: from bench to bedside. *J. Child Neurol.* 2004; 19: 699-709.
43. Nellist M., Ward C.J., Roelfsema J.H. i wsp.: Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993; 75: 1305-1315.
44. van Slechtenhorst M., de Hoogt R., Hermans C. i wsp.: Identification of the tuberous sclerosis gene *TSC1* on chromosome 9q34. *Science* 1997; 277: 805-808.
45. Sherr C.J.: Principles of tumor suppression. *Cell* 2004; 116: 235-246.
46. Niida Y., Stemmer-Rachamimov A.O., Logrip M. i wsp.: Survey of somatic mutations in tuberous sclerosis complex (TSC) hamartomas suggests different genetic mechanism for pathogenesis of TSC lesions. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69: 493-503.
47. Crino P.B.: Molecular pathogenesis of tuber formation in tuberous sclerosis complex. *J. Child Neurol.* 2004; 19: 716-725.
48. van Slechtenhorst M., Nellist M., Nagelkerken B. i wsp.: Interaction between hamartin and tuberin, the *TSC1* and *TSC2* gene products. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7: 1053-1057.
49. Hodges A.K., Li S., Maynard J. i wsp.: Pathological mutations in *TSC1* and *TSC2* disrupt the interaction between hamartin and tuberin. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10: 2899-2905.

50. Sancak O., Nellist M., Goedbloed M. i wsp.: Mutational analysis of the *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: 731-741.
51. Verhoef S., Bakker L., Tempelaars A.M.P. i wsp.: High rate of mosaicism in tuberous sclerosis complex. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64: 1632-1637.
52. Yates J.R., van Bakel I., Sepp T. i wsp.: Female germline mosaicism in tuberous sclerosis confirmed by molecular genetic analysis. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6: 2265-2269.
53. Dabora S.L., Józwiak S., Franz D.N. i wsp.: Mutational analysis in cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of *TSC2*, compared with *TSC1*, disease in multiple organs. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68: 64-80.
54. Maheshwar M.M., Cheadle J.P., Jones A.C. i wsp.: The GAP-related domain of tuberin, the product of the *TSC2* gene, is a target for missense mutations in tuberous sclerosis. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6: 1991-1996.
55. Kwiatkowski D.J., Manning B.D.: Tuberous sclerosis: a GAP at the crossroads of multiple signaling pathways. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14: R251-R258.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

1. Prenumeratę można rozpocząć od każdego numeru pisma.
Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł.
Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 25 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).
Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Prenumeraty można dokonać za pomocą załączonego blankietu.
Zamówienie proszę przesłać pocztą lub faksem.
5. Istnieje również możliwość zamówienia prenumeraty przez Internet.
Druk zamówienia znajduje się na stronie www.neurologia.com.pl