

NOWOTWORY

Karol Jastrzębski¹, Jarosław Zagórski¹,
Małgorzata Salamon², Wielisław Papierz³, Andrzej Klimek¹

Received: 02.08.2006

Accepted: 31.08.2006

Published: 31.03.2007

Gwiaździak olbrzymiokomórkowy podwyściółkowy w przebiegu stwardnienia guzowatego – opis przypadku

Subependymal giant cell astrocytoma in the course of tuberous sclerosis – case report

¹ Klinika Neurologii i Epileptologii II Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel./faks: 042 639 35 91, e-mail: centurio@mp.pl

² Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³ Zakład Patomorfologii Katedry Patomorfologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Stwardnienie guzowate (SG) jest postępującą chorobą, dziedziczną autosomalnie dominująco, dotyczącą wielu narządów, głównie: skóry, ośrodkowego układu nerwowego, nerek, płuc, serca, narządu wzroku. Choroba ta wiąże się z mutacjami w dwóch genach będących genami supresorowymi nowotworów: *TSC1* i *TSC2*, których białkowe produkty tworzą heterodimer i hamują szlak sygnałowy mTOR. *Locus* dla *TSC1* znajduje się na chromosomie 9q34, gen składa się z 23 eksonów i koduje białko zwane hamatyną. *Locus* dla *TSC2* znajduje się na chromosomie 16p13, gen składa się z 41 eksonów i koduje białko zwane tuberyną. U podstawy kryteriów diagnostycznych SG leży założenie, że nie istnieje prawdziwie patognomiczny objaw choroby. Kryteria te były ostatni raz weryfikowane w 1998 roku. W niniejszym artykule chcielibyśmy przedstawić przypadek 32-letniej kobiety cierpiącej z powodu SG. Prawidłowa diagnoza postawiona została dopiero po 26 latach przebiegu choroby, co wynikało ze zmienności fenotypowej SG. Opierając się na znanej nam literaturze, sądzimy, iż jest to pierwszy przypadek tak długiej obserwacji pacjenta z SG po usunięciu guza mózgu (w ocenie histopatologicznej: gwiaździaka olbrzymiokomórkowego podwyściółkowego) i radioterapii kobaltem.

SŁOWA KLUCZOWE: stwardnienie guzowate, geny *TSC1/2*, gwiaździak olbrzymiokomórkowy podwyściółkowy, kryteria diagnostyczne, przypadek kliniczny

Summary

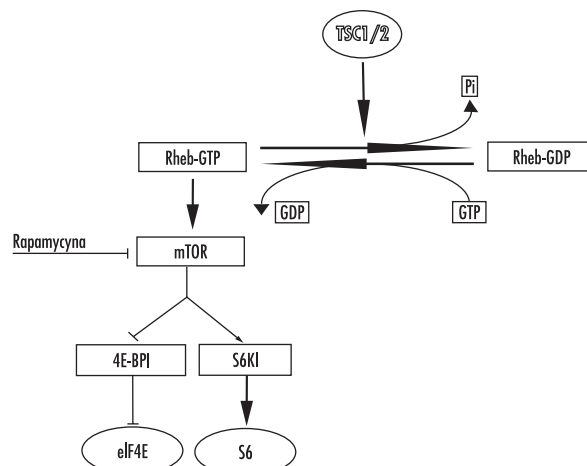
Tuberous sclerosis (TS) is a progressive, dominantly inherited disorder affecting multiple organs, mainly: skin, central nervous system, kidneys, lungs, heart, eyes. This disease is associated with mutation in two tumor suppressor genes: *TSC1* and *TSC2*, that function as a complex to suppress signaling in the mTOR pathway. *TSC1* is located on chromosome 9q34, the gene contains 23 exons and encodes hamatin. *TSC2* is located on chromosome 16p13, the gene contains 41 exons and encodes tuberin. The diagnostic criteria of TS are based on the premise that there are probably no truly pathognomic clinical sign. They were lately revised in 1998. In this paper we present a case of 32-year-old woman suffering from TS. The right diagnosis was made after 26-year course of disease, because of phenotypic variability in this disease. To our knowledge,

it is the first so long observation of patient with TS after neurosurgical removal of brain tumor (histologically SEGA) and radiotherapy by cobalt.

KEY WORDS: tuberous sclerosis, genes *TSC1/2*, subependymal giant cell astrocytoma, diagnostic criteria, case report

WSTĘP

Stwardnienie guzowate (SG; OMIM 191100) jest postępującym schorzeniem uwarunkowanym genetycznie o dziedziczeniu autosomalnie dominującym, z prawie całkowitą penetracją i zmienną ekspresją fenotypową, nawet w obrębie tej samej rodziny⁽¹⁻⁵⁾. Pozytywny wywiad rodzinny notuje się jedynie u 1/3 pacjentów^(3,6). Do tej pory zidentyfikowano dwa *loci* odpowiedzialne za rozwój choroby: 9q34.3 (gen *TSC1* kodujący hamatynę, 1164 aminokwasów, ~130 kDa)^(6,7) oraz 16p13.3 (gen *TSC2* kodujący tuberynę, 1807 aminokwasów, ~198 kDa)^(7,8). Geny kodujące *TSC1* i *TSC2* odpowiadają definicji genów supresorowych nowotworów i wymagają tzw. „drugiego uderzenia”, aby ujawnić swe patologiczne działanie⁽⁹⁾. Stwierdzono jednak, że 15-30% pacjentów nie posiada mutacji w żadnym z tych genów^(10,11). Oba białka *in vivo* i *in vitro* tworzą heterodimer, którego molekularnym celem jest małe białko G zwane Rheb (ang. *Ras homologue enriched in brain; locus: 7q36*). Kompleks TSC1/2 wywiera swój hamujący wpływ na wyżej wymienione białko za pomocą domeny aktywującej GTP-azę (ang. *GTPase activating protein, GAP*), mieszczącej się w obrębie C-końcowej części białka TSC2⁽¹⁰⁾. Mutacje w części genu odpowiedzialnego za domenę GAP mogą się wiązać z bardziej niekorzystnym przebiegiem choroby⁽¹²⁾. Czynna forma białka Rheb aktywuje rybosomalne białko: kinazę-1 S6 (S6K1) oraz indukuje fosforylację białka wiążącego eukariotyczny czynnik inicjujący E4 (4E-BP1), co powoduje odłączenie się 4E-BP1 od eIF4. Cały proces jest wrażliwy na rapamycynę, co świadczy o udziale tych białek w kaskadzie szlaku sygnałowego mTOR (ang. *mammalian target*



Rys. 1. Szlak sygnałowy mTOR (opis i wyjaśnienia w tekście)

of rapamycyn)⁽¹³⁾. Szlak mTOR bierze udział w regulacji wzrostu komórki i jej proliferacji^(7,13). Białko TOR (280-300 kDa) jest kinazą spokrewnioną z kinazami fosfotylo-3-inozytolowymi i uważa się je za główny element szlaku sygnałowego mTOR, który wiąże ze sobą poziom syntezy białka, dostępność substancji pokarmowych⁽¹⁴⁾, stan energetyczny komórki⁽¹⁵⁾ oraz regulację cyklu komórkowego^(7,16) (rys. 1).

Chorobowość w populacji ogólnej wynosi 1/10 000 osób^(1,2), jest ona większa w populacji dzieci poniżej 5. roku życia, gdzie stwardnienie guzowate występuje z częstością 1/4300 dzieci⁽¹⁷⁾. Klinicznie choroba manifestuje się wieloogniskową obecnością łagodnych guzów z tendencją do złośliwienia, występujących najczęściej w ośrodkowym układzie nerwowym, skórze, narządzie wzroku, nerkach, płucach, sercu^(1-5,11,17). Nie opisuje się zmian do-

I. Duże kryteria diagnostyczne	II. Małe kryteria diagnostyczne
<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Angiofibroma</i> twarzy lub płaskie włókniaki czoła 2. Atrajmatyczne włókniaki okołopaznokciowe 3. Znamiona bezbarwne (co najmniej trzy) 4. Ogniska skóry szagrynowej 5. Mnogie <i>hamartomata</i> siatkówki 6. Guzki korowe mózgu 7. Guzki podwysięłkowe mózgu 8. Podwysięłkowy gwiazdziak olbrzymiokomórkowy 9. <i>Rhabdomyoma</i> serca (pojedyncze lub mnogie) 10. <i>Lymphangiomas</i> płuc 11. <i>Angiomyolipoma</i> nerek 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mnogie ubytki szkliva 2. Polipy odbytu 3. Torbiele kości 4. Ogniska migracji istoty białej mózgu 5. Włókniaki dziąseł 6. <i>Hamartoma</i> o pozanerkowej lokalizacji 7. Zmiany w siatkówce oka 8. Plamy na skórze typu <i>confetti</i> 9. Mnogie torbiele nerek

50 Tabela 1. Diagnostyczne Kryteria Stwardnienia Guzowatego⁽¹¹⁾

tyczących mięśni poprzecznie prążkowanych. Znane są trzy główne objawy choroby: padaczka, opóźnienie/upośledzenie umysłowe i zmiany skórne, jednak symptomy w tej konstelacji ma zaledwie około 1/3 pacjentów^(3,4). Ocenia się, że u około 6% chorych nie wystąpi żaden objaw z wyżej wymienionej triady⁽⁴⁾, tak więc postawienie trafnej diagnozy nie zawsze jest łatwe⁽¹¹⁾. W związku z powyższym opracowano kryteria diagnostyczne, które ostatni raz były rewidowane w 1998 roku na konferencji w Annapolis (Maryland, USA)⁽¹⁸⁾. Aby w sposób niebudzący wątpliwości wskazać na stwardnienie guzowate, należy stwierdzić charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej zmiany w dwóch różnych narządach lub w ostateczności dwie różne zmiany w tym samym narządzie⁽¹¹⁾ (tabela 1). W gronie autorów poprawek panuje zgoda, że nie istnieje cecha prawdziwie patognomoniczna dla stwardnienia guzowatego, zdarza się bowiem, iż niektóre, uważane za specyficzne, zmiany z czasem okazują się izolowanymi zmianami (bez znaczenia klinicznego) lub innymi jednostkami chorobowymi, w których przebiegu nie stwierdza się innych cech choroby⁽¹¹⁾. Jest tak na przykład w przebiegu *lymphangiioleiomyomatosis* – zmian płucnych stwierdzanych u 4,6% kobiet ze stwardnieniem guzowatym i uważanych za jedną z tzw. głównych cech diagnostycznych SG, tymczasem zdarza się, że zmiany płucne występują jako oddzielna jednostka chorobowa (niemal wyłącznie u młodych kobiet, w wieku około 30 lat), prowadząc do zgonu. Z wyjątkiem zmian w nerkach pod postacią *angiomyolipoma* (występujących u około 60%) u osób z tą chorobą nie stwierdza się żadnych innych cech charakterystycznych dla SG⁽¹⁹⁾. Na konferencji zastanawiano się również, czy padaczka z jed-

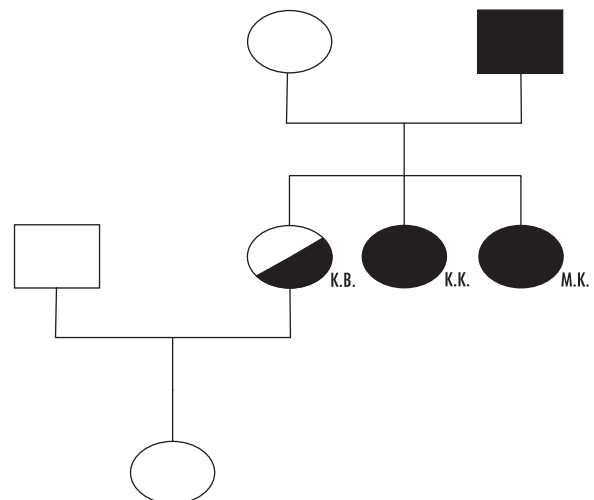


Rys. 2. Zmiany na twarzy typu angiofibroma u pacjentki M.K.

noczesnym upośledzeniem umysłowym jest cechą SG. Za charakterystyczne dla SG uznano specyficzne zmiany patologiczne obecne w OUN, które mogą wywoływać wcześniej wspomniane zmiany, a nie odwrotnie⁽¹¹⁾. Posługując się przytoczonym piśmiennictwem i dostępnymi danymi klinicznymi, chcielibyśmy przedstawić przypadek, w którym postawienie prawidłowej diagnozy było możliwe dopiero po wielu latach przebiegu choroby.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka M.K., lat 32 (rys. 2), została skierowana do Kliniki Neurologii i Epileptologii II Katedry Chorób Układu Nerwowego UM w Łodzi z rozpoznaniem „padaczka lekooporna”. W opinii matki chorej w styczniu 2006 roku napady uogólnione typu kloniczno-tonicznego zaczęły występować częściej, raz na 1-3 dni, a nie jak dotąd raz na tydzień. Matka podawała, że córka była operowana w wieku 6 lat z powodu guza mózgu; wcześniej wystąpiły objawy wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Po zabiegu pacjentka została poddana radioterapii kobaltom. W badaniu histopatologicznym wykryto *astrocytoma*, niemniej nie zachowała się żadna dokumentacja medyczna z tego okresu (1980 r.). Od tej pory pacjentka była leczona z powodu padaczki (wieloma lekami, których nazw matka nie pamiętała) i rehabilitowana z powodu niedowładu połowiczego prawostronnego, który najprawdopodobniej jest związany z zabiegiem neurochirurgicznym. Jedyny lek przeciwpadaczkowy, którego stosowanie przyniosło zadowalający efekt, to wigabatryna. W związku z wykryciem ubytków w polu widzenia zaprzestano jej podawania 5-6 lat temu (brak dokumentacji). Po odstawieniu wigabatryny wielokrotnie zmieniano leki przeciwpadaczkowe z powodu niezadowalającej skuteczności. W chwili przyjęcia do Kliniki pacjentka była leczona: lamotryginą w dawce 2x100 mg i karbamazepiną o przedłużonym działaniu w dawce 2x600 mg oraz enalaprylem w dawce 2x5 mg i simwastatyną w daw-



Rys. 3. Drzewo genealogiczne rodziny (opis w tekście)

ce 20 mg raz dziennie na noc. Matka pacjentki podała, że zmiany na twarzy pod postacią – jak to określała – „poszerzeń naczyń krwionośnych” pojawiły się dopiero 5-6 lat temu. Wywiad rodzinny (rys. 3): siostra pacjentki – K.K., lat 29 (rys. 4), była leczona z powodu napadów padaczkowych o charakterze toniczno-klonicznym występujących we śnie (miała trudności z nauką, choć kończyła studium kosmetyczne – kobieta zgodziła się na badanie przedmiotowe, klinicznie potwierdzono rozpoznanie stwardnienia guzowatego); kolejna siostra – K.B., lat 23, rozpoczynała naukę na uczelni wyższej (kobieta nie wyraziła zgody na zebranie wywiadu i badanie przedmiotowe). Ojciec pacjentki nie utrzymywał kontaktu z rodziną. Żona podawała, iż w przeszłości był wielokrotnie hospitalizowany na oddziałach neurologicznych z powodu napadów padaczkowych oraz na oddziałach psychiatrycznych z powodu zachowań agresywnych w stosunku do osób ze swojego otoczenia, w szczególności w stosunku do swoich trzech córek. Badanie przedmiotowe M.K.: naczyńiakowłókniak twarzy (konsultacja dermatologiczna i badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznanie). Nie stwierdzono znamion bezbarwnych skóry w świetle dziennym. Blizna na brzuchu po cholecystektomii oraz na lewej stronie głowy po zabiegu neurochirurgicznym (brak dokumentacji). Otyłość: BMI=37. W badaniu neurologicznym stwierdzono: niedowład połowiczny prawostronny z objawem Babińskiego w PKD. Siła mięśniowa w PKG 3/5, w PKD 4/5. Chód Wernickego-Manna. Wykonanie badania pola widzenia nie jest możliwe z powodu braku współpracy ze strony pacjentki. Chora w kontakcie słownym, odpowiadała na proste pytania, niezorientowana co do czasu, zorientowana co do własnej osoby i miejsca. Pacjentka nie była w stanie wykonać prostych obliczeń matematycznych, wyjaśnić znaczenia prostych przysłów oraz przeliterować krótkich wyrazów; całkowicie zależna od opiekunów.

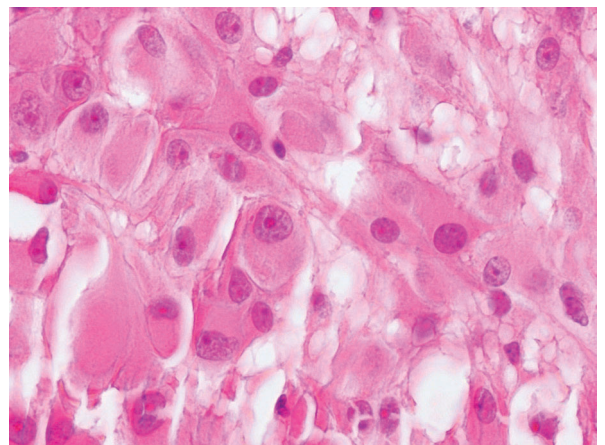
Wykonane badania dodatkowe u M.K.: tomografia komputerowa głowy ujawniła hipodensyjny obszar w lewym



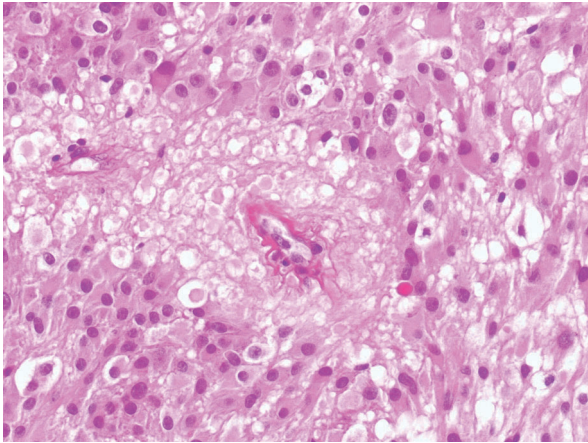
Rys. 4. Zmiany na twarzy typu angiofibroma u pacjentki K.K.

płacie czołowym odpowiadający pooperacyjnej bliznie po operowanym guzie, także obustronne zwapnienia w obrębie jąder podkorowych; po zakontrastowaniu nie stwierdzono cech wznowy procesu rozrostowego. W USG brzucha nie wykazano nieprawidłowości w obrębie nerek. EEG: zapis z uogólnionymi zmianami patologicznymi nasilonymi w okolicach skroniowych o charakterze napadowym. EKG: miarowy rytm zatokowy. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: karbamazepina – 12,2 µg/ml (przekroczony poziom terapeutyczny), CRP – 10,9 mg/l; inne badane parametry w granicach normy. Badanie ogólne moczu bez zmian. Konsultacja okulistyka wykazała obecność zaniku naczyniowo-siatkawkowego w lewym oku – do dalszej obserwacji. Konsultant neurochirurg zalecił przeprowadzenie testu infuzyjnego celem określenia wskazań do ewentualnego założenia układu zastawkowego z powodu podejrzenia utajonego wodogłowia – matka pacjentki nie wyraziła na to zgody. Badanie histopatologiczne wycinka skóry twarzy: *angiofibroma*.

Nie zachowała się dokumentacja medyczna związana z zabiegiem neurochirurgicznym przeprowadzonym przed 26 laty. Dzięki odnalezionym preparatom histopatologicznym guza mózgu utwierdził się w przekonaniu, iż obraz mikroskopowy mózgu przedstawiać ołbrzymiokomórkowego gwiaździka podwysięciółkowego (ang. *subependymal giant cell astrocytoma*, SEGA). Utkanie nowotworu tworzyły dość gęsto ułożone komórki o obfitej, kwasochłonnej cytoplazmie (przypominające astrocyty gemistocytarne) i dużym, ekscentrycznie położonym, pęcherzykowym jądrem z wyraźnym jąderkiem (rys. 5). Miejscami widoczne były struktury cytoarchitektoniczne przypominające okołonaczyniowe rozety rzekome (rys. 6). Większość komórek guza wykazywała immunoreaktywność glejowego kwaśnego białka włóknikowego (GFAP) – markera astrocytów (rys. 7), część była sunaptofizyinoimmunododatnia (marker różnico-



Rys. 5. Obfitozarodziowe komórki nowotworu z obwodowo położonym pęcherzykowatym jądrem zawierającym wyraźne jąderko. Barwienie hematoksyliną i eozyną, pow. 200x

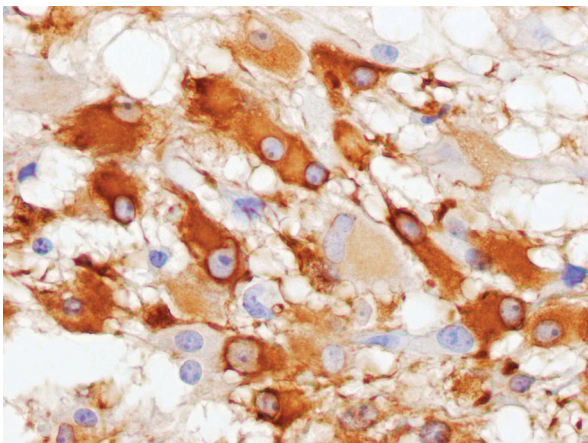


Rys. 6. Okołonaczyniowa rozeta rzekoma w utkaniu podwyściółkowego gwiaździanka olbrzymiokomórkowego. Barwienie hematoksyliną i eozyną, pow. 100x

wania neuronalnego) (rys. 8). Figury podziałów komórkowych nie były widoczne, a indeks proliferacyjny mierzony odsetkiem komórek MIB1 immunododatnich wynosił 0,1%, co dodatkowo wskazywało na łagodny charakter rozrostu.

Wynik badania histopatologicznego pozwolił na ostateczne rozpoznanie pewnego stwardnienia guzowatego z dodatnim wywiadem rodzinnym (stwierdzono trzy główne objawy). Zmniejszono dawkę karbamazepiny i jednocześnie zwiększono dawkę lamotryginy, uzyskując zadowalający skutek: w czasie jedenastodniowej hospitalizacji wystąpiły dwa napady padaczkowe, w tym jeden w dniu przyjęcia; zalecono dalszą opiekę w poradni neurologicznej celem ewentualnej modyfikacji leczenia przeciwpadaczkowego oraz wykonanie USG serca w warunkach ambulatoryjnych.

Badanie przedmiotowe K.K.: naczyniakowłókniak twarzy (konsultacja dermatologiczna i badanie histopatologiczne potwierdziło rozpoznanie), trzy zmiany typu



Rys. 7. Liczne komórki nowotworu ujawniają dodatnią immunoreakcję z przeciwciałem przeciw glejowemu kwaśnemu białku włóknkowemu – GFAP, pow. 200x

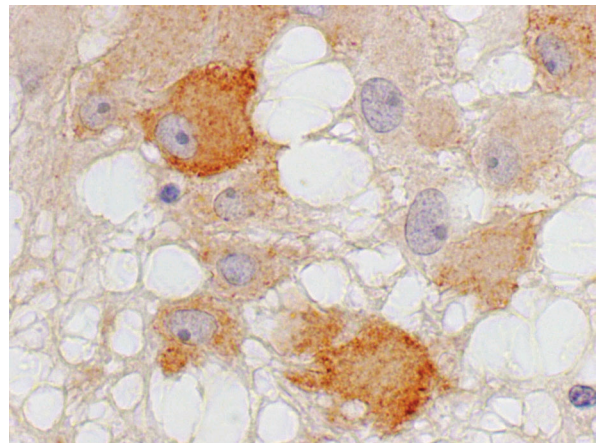
„kawa z mlekiem” widoczne w świetle dziennym, w dostępnym badaniu neurologicznym brak cech ogniskowego uszkodzenia OUN.

OMÓWIENIE

Jak wynika z literatury, najczęściej stwierdzane odstępstwa od stanu prawidłowego w stwardnieniu guzowatym to zmiany: skórne – 97%^(3,4,18), w ośrodkowym układzie nerwowym – około 80%⁽⁴⁾, 95%⁽²⁰⁾, w oku – 87%⁽¹⁸⁾, w nerwach – 75-80%^(4,18); ich konstelacja zazwyczaj pozwala postawić prawidłową diagnozę. W przypadku naszej pacjentki prawidłowe rozpoznanie zostało ustalone dopiero po 26 latach trwania choroby – było to możliwe dzięki wnikliwej analizie historii choroby, wywiadu rodzinnego, badania histopatologicznego zmiany skórnej i odnalezionego preparatu histopatologicznego guza mózgu.

Lekiem z wyboru w leczeniu SG jest wigabatryna^(21,22). Jej skuteczność u dzieci z zespołem Westa, u którego podłoża leży SG, jest oceniana na 95-96%⁽²²⁾. Lek ten może wywoływać nieporządne skutki uboczne pod postacią koncentrycznego zwichnięcia pola widzenia – prawdopodobnie tak też było u naszej pacjentki. Oczywiście niewykluczone, że zaburzenia widzenia wywołała zmiana opisywana przez okulistów jako zanik naczyniowo-siatkówkowy w lewym oku, która jest *de facto* rozwijającym się w tym oku gwiaździankiem, i odstawienie wigabatryny nie miało uzasadnienia. Niestety, nie istnieje dokumentacja, która pozwoliłaby zweryfikować naszą hipotezę, a obecnie nie można przeprowadzić wiarygodnego badania pola widzenia z powodu braku współpracy ze strony pacjentki.

Alternatywą pozostaje zastosowanie innych leków przeciwpadaczkowych zapewniających zadowalającą kontrolę napadów padaczkowych (w tym lamotryginy) bądź zmapowanie ogniska padaczkorodnego i jego chirurgiczne usunięcie⁽²³⁾. Ponieważ jednak opiekun nie wyraża zgody na ewentualne wykonanie zabiegu neurochirurgicznego, procedura ta nie wchodzi w rachubę.



Rys. 8. Dodatnia immunoreakcja synaptofizyny w niektórych komórkach nowotworu, pow. 400x

Jak dotąd nic nie wiemy, by między lamotryginą i karbamazepiną zachodziła interakcja, która mogłaby wpływać na stężenie obu leków w osoczu. Karbamazepina jako aktywator cytochromu P450 (izoenzymów CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4) może wpływać na metabolizm simwastatyny, która jest metabolizowana przez CYP3A4⁽²⁴⁾. Interakcja ta pod względem kontroli napadów padaczkowych wydaje się nie mieć znaczenia klinicznego.

Opierając się na znanej nam literaturze, sądzimy, iż jest to pierwszy przypadek tak długiej obserwacji pacjenta z dziedzicznie uwarunkowanym SG po operacji usunięcia guza mózgu oraz radioterapii kobaltem. Pomimo łagodnego charakteru tego rodzaju nowotworu znane są przypadki wznowy procesu rozrostowego nawet po 17 latach od początku choroby⁽²⁵⁾. Trudności, jakie napotkaliśmy w czasie ustalania rozpoznania, nie są odosobnione i potwierdzają wcześniejsze obserwacje także z terenu Polski^(26,27). Świadczą o zmienności obrazu chorobowego, która mogą być efektem zachodzących interakcji na poziomie molekularnym. Obecnie próbuje się powiązać genotyp z fenotypem, biorąc pod uwagę ponad 1000 znanych mutacji w obrębie genów *TSC1* i *TSC2* oraz mozaicyzm⁽²⁷⁾. Zmienność fenotypowa znacząco utrudnia poradnictwo genetyczne i rokowanie co do dalszego przebiegu choroby. Niekorzystnym zakończeniem SG u osób powyżej 10. roku życia jest zgon z powodu nagłego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów, u których postawiono błędną diagnozę lub u których nie monitorowano zmian rozrostowych w obrębie mózgowia, oraz, rzadziej, krwawienie do guza w OUN⁽²⁸⁾. Innymi przyczynami zgonów są następstwa zmian patologicznych występujących w nerkach, płucach i sercu⁽²⁹⁾. W naszym przypadku klinicznym rokowanie jest nadal niepewne.

PIŚMIENNICTWO:

- Gold A.P.: Stwardnienie guzowate. W: Rowland L.P. (red.): Neurologia Merritta. Urban & Partner, Wrocław 2004: 596-601.
- Boguszewski A., Żydok M., Stelmasiak Z.: Stwardnienie guzowate – opis przypadku. Neurologica 2005; 4: 59-61.
- 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.
- Bell D.G., King B.F., Hattery R.R. i wsp.: Imaging characteristics of tuberous sclerosis. AJR Am. J. Roentgenol. 1991; 156: 1081-1086.
- Biernat W.: Zespoły rodzinnego rozwoju nowotworów OUN. W: Liberski P.P., Papierz W. (red.): Neuropatologia Mossakowskiego. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2005: 831-842.
- 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.
- Tapon N., Ito N., Dickson B.J. i wsp.: The *Drosophila* tuberous sclerosis complex gene homologs restrict cell growth and cell proliferation. Cell 2001; 105: 345-355.
- Nellist M., Ward C.J., Roelfsema J.H. i wsp.: European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium: Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. Cell 1993; 75: 1305-1315.
- Sherr C.J.: Principles of tumor suppression. Cell 2004; 116: 235-246.
- Garami A., Zwartkruis F.J.T., Nobukuni T. i wsp.: Insulin activation of Rheb, a mediator of mTOR/S6K/4E-BP signaling, is inhibited by TSC1 and 2. Mol. Cell 2003; 11: 1457-1466.
- Roach E.S., Sparagana S.P.: Diagnosis of tuberous sclerosis complex. J. Child Neurol. 2004; 19: 643-649.
- O'Callaghan F.J.K.: Tuberous sclerosis. BMJ 1999; 318: 1019-1020.
- Tee A.R., Manning B.D., Roux P.P. i wsp.: 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: 1259-1268.
- Abraham R.T.: Identification of TOR signaling complexes: more TORC for the cell growth engine. Cell 2002; 111: 9-12.
- Inoki K., Zhu T., Guan K.L.: TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. Cell 2003; 115: 577-590.
- Ito N., Rubin G.M.: *gigas*, a *Drosophila* homolog of tuberous sclerosis gene product-2, regulates the cell cycle. Cell 1999; 96: 529-539.
- Jóźwiak S., Kotulska K.: Stwardnienie guzowate – zmiany skórne i narządowe. Neurologica 2005, 2, CD dołączone do czasopisma.
- Roach E.S., Gomez M.R., Northrup H.: Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. J. Child Neurol. 1998; 13: 624-628.
- Carsillo T., Astrinidis A., Henske E.P.: Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2000; 97: 6085-6090.
- DiMario F.J. Jr.: Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. J. Child Neurol. 2004; 19: 650-657.
- Prasad A.N., Penney S., Buckley D.J.: The role of vigabatrin in childhood seizure disorders: results from a clinical audit. Epilepsia 2001; 42: 54-61.
- Thiele E.A.: Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. J. Child Neurol. 2004; 19: 680-686.
- Koh S., Jayakar P., Dunoyer C. i wsp.: Epilepsy surgery in children with tuberous sclerosis complex: presurgical evaluation and outcome. Epilepsia 2000; 41: 1206-1213.
- Patsalos P.N., Perucca E.: Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. Lancet Neurol. 2003; 2: 347-356.
- Kawasaki S., Yamamoto Y., Sunami N. i wsp.: Subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis exhibiting rapid regrowth after 17 years: a case report. No Shinkei Geka 1999; 27: 550-556.
- Markiewicz-Bendkowska I., Pyż A.: Trudności w rozpoznawaniu choroby Bourneville'a-Pringle'a. Pol. Merkuriusz Lek. 2001; 10: 171-172.
- Jóźwiak S., Michałowicz R.: Skąpoobjawowe występowanie stwardnienia guzowatego w dwóch rodowodach. Neurol. Neurochir. Pol. 1996; 30: 917-923.
- Nabbout R., Santos M., Rolland Y. i wsp.: Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1999; 66: 370-375.
- Franz D.N.: Non-neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex. J. Child Neurol. 2004; 19: 690-698.