

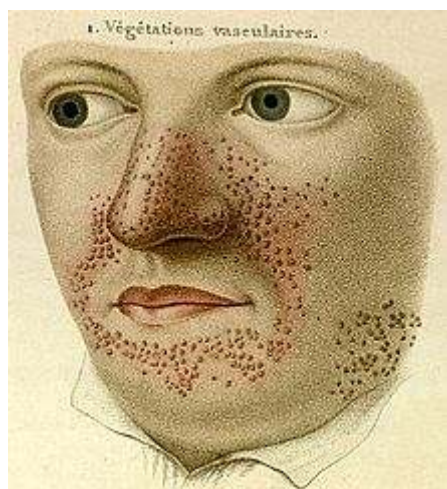
Historia odkrycia i badań nad stwardnieniem guzowatym

[Désiré-Magloire Bournville](#) po raz pierwszy w roku 1880 opisał tą chorobę, nazywając ją "Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales"

Historia odkrycia [stwardnienia guzowatego](#) i badań nad tą chorobą liczy dopiero niecałe 200 lat. Stwardnienie guzowate (*tuberous sclerosis*, *tuberous sclerosis complex*, *TSC*) jest rzadką, wielonarządową chorobą genetyczną, w której rozwijają się łagodne guzy mózgu i guzy innych ważnych życiowo narządów: nerek, serca, oczu, płuc i skóry. Zespół objawów może obejmować napady drgawkowe, opóźnienie rozwoju, zaburzenia behawioralne i schorzenia dermatologiczne, a także objawy wynikające z zajęcia płuc i nerek. TSC może być spowodowane [mutacją](#) w jednym z dwóch genów: *TSC1* i *TSC2*, kodujących, odpowiednio, [hamartynę](#) i [tuberynę](#). Oba geny należą do genów supresorowych (antyonkogenów), gdyż funkcją kodowanych przez nie białek jest regulacja cyklu komórkowego i procesu różnicowania komórek^[1]. W przeszłości zachorowania na tę chorobę traktowano jak ciekawe przypadki kazuistyczne; obecnie, badaniom nad patogenezą TSC przypisuje się istotne znaczenie w poznawaniu procesu nowotworzenia i supresji nowotworów.

Historię badań nad stwardnieniem guzowatym można podzielić na cztery okresy^[2]. Pod koniec XIX wieku, wybitni [lekarze](#) pracujący w największych [szpitalach klinicznych](#) pierwsi opisali [korowe](#) i [dermatologiczne](#) objawy choroby; uczonych tych uhonorowano eponimicznymi określeniami – "choroby Bournville'a"^[3] i "znamienia Pringle'a"^[4]. Na początku XX wieku skojarzono te objawy jako charakterystyczne dla jednej jednostki chorobowej. Stwierdzono, że choroba może zajmować inne narządy i zdano sobie sprawę ze zmienności obrazu klinicznego i ciężkości choroby. Pod koniec XX wieku dokonał się wielki postęp w technikach obrazowania układu nerwowego, odkryto też dwa geny których mutacje wywołują chorobę. W końcu, na początku XXI wieku miały miejsce pierwsze odkrycia pozwalające zrozumieć patomechanizm choroby na poziomie subkomórkowym, otwierające równocześnie nowe możliwości niechirurgicznego leczenia.

XIX wiek



Végétations vasculaires Rayera

1835

Francuski dermatolog [Pierre François Olive Rayer](#) opublikował atlas chorób skóry. Zawiera on 22 duże, kolorowe plansze z 400 rycinami przedstawionymi w usystematyzowany w sposób. Na stronie 20. rycina 1 przedstawia rysunek, który jest uważany za najwcześniejszy opis stwardnienia guzowatego^[5]. Przy rysunku opisanym "végétations vasculaires" Rayer dodał komentarz – "są to małe naczynia krwionośne grudkowatego wyglądu, szeroko rozprzestrzenione na nosie i wokół ust"^[6]. W atlasie nie wspomniano nic o objawach towarzyszących przedstawionym zmianom skórny.

1850

Angielscy dermatolodzy [Thomas Addison](#) i [William Gull](#) opisali na łamach "Guy's Hospital Reports" przypadek 4-letniej dziewczynki z "niezwykłą wysypką obejmującą w poprzek nos i część obu policzków", który określili jako "vitiligoidea tuberosa" (bielaczność guzowata)^[7].

1862

Niemiecki lekarz [Friedrich Daniel von Recklinghausen](#), pracujący wówczas jako asystent [Rudolfa Virchowa](#) w Instytucie Anatomii Patologicznej w Berlinie^[8] zaprezentował Berlińskiemu Towarzystwu Położniczemu przypadek serca noworodka z kilkoma guzami, który "zmarł zaledwie po kilku [samodzielnych] oddechach"^[9]. Nazwał te guzy "myomata". Jeden z nich był "wielkości gołębiego jaja"^[7]. Zauważył także, że mózg miał "dużą liczbę stwardnień"^[5]. Były to prawie z całkowitą pewnością [mięśniaki prążkowanokomórkowe](#) serca oraz guzy [korowe](#) występujące w stwardnieniu guzowatym. Recklinghausen nie zdołał rozpoznać odmiennej jednostki chorobowej, odnosząc się do tego przypadku jak do anatomopatologicznej ciekawostki^[10]. Nazwisko Recklinghausena zostało później powiązane z [nerwiakowłókniakowatością](#) po klasycznej publikacji z 1881^[8].

1864

Niemiecki patolog [Rudolf Virchow](#) opublikował trzytomową pracę o nowotworach, opisującą przypadek dziecka chorego na stwardnienie guzowate ze zmianami narządowymi w mózgu i sercu. Praca Virchowa zawiera pierwszą udokumentowaną wskazówkę dziedziczności choroby: siostra dziecka zmarła z powodu guza mózgu^[11].

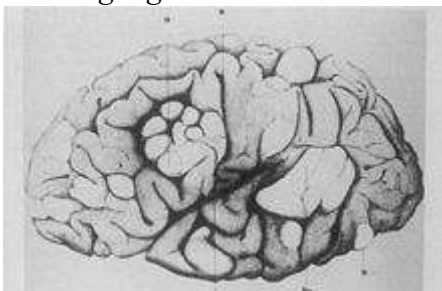
1880

Francuski neurolog [Désiré-Magloire Bourneville](#) miał okazję spotkać się z chorobą, której [eponim](#) zawiera jego nazwisko. Bourneville pracował jako nieoficjalny asystent [Jeana Martina Charcota](#) w [La Salpêtrière](#)^[10]. W czasie zastępstwa swojego nauczyciela, Lois J.F. Delasiauve^[12], odwiedzał Marie, 15-letnią dziewczynkę z opóźnieniem psychoruchowym, [padaczką](#) oraz "zlewnymi naczyniowo-grudkowymi wypryskami na policzkach i czole" (rozpoznanymi błędnie jako [trądzik różowaty](#)). W wywiadzie miała historię napadów padaczkowych od dzieciństwa, a w wieku 3 lat trafiła do szpitala dziecięcego i tam określono jej przypadek jako beznadziejny. Miała trudności z uczeniem się i nie potrafiła ani chodzić, ani mówić. W czasie opieki Boourneville'a, Marie miała coraz częstsze napady padaczkowe, które następowały jeden po drugim. Leczono ją alkoholowymi napojami z [chininą](#), [bromkiem kamfory](#), [azotanem amylu](#)

oraz [pijawkami](#) przykładanymi za uszami. 7 maja 1879 Marie zmarła w szpitalu. [Sekcja zwłok](#) wykazała obecność twardych, zwartych guzów w zakrętach mózgu, które Bourneville nazwał *sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales* (stwardnieniem guzowatym zakrętów mózgu). Nazwa choroby wymyślona przez Bourneville'a pochodziła od greckich słów *tuber*, oznaczającego bulwę lub [kartofla](#), i *skleros*, znaczącego "twardy". Bourneville wywnioskował, że zmiany w mózgu są źródłem napadów padaczkowych. W dodatku, w obu nerkach znaleziono twarde białe masy "wielkości orzecha włoskiego"^[13].

1881

Niemiecki lekarz Hartdegen opisał przypadek dwudniowego noworodka zmarłego w [stanie padaczkowym](#). Badanie pośmiertne ujawniło małe guzy w [komorach bocznych mózgu](#) oraz obszary stwardnienia korowego, które Hartdegen nazwał *glioma gangliocellulare cerebri congenitum*^{[14][15]}.



Zmiany w mózgu w stwardnieniu guzowatym; sklerotyczne, hipertroficzne zakręty

1881

Bourneville i [Édouard Brissaud](#) przebadali czteroletniego chłopca w szpitalu [La Bicêtre](#). Podobnie jak poprzednio, pacjent miał guzy korowe, padaczkę i trudności w nauce. Dodatkowo stwierdzili u niego szmer serca, a w badaniu pośmiertnym okazało się, że miał małe twarde guzki w ścianach komór oraz w mózgu (guzki subependymalne), a także małe guzy w nerkach (przypuszczalnie [naczyniakiomięśniakotłuszczaki](#))^[16]. Do 1889 roku Bourneville opisał jeszcze dziesięcioro pacjentów ze stwardnieniem guzowatym.

1885

Francuscy lekarze [Félix Balzer](#) i [Pierre Eugène Ménétrier](#) opisali przypadek "*adénomes sébacés de la face et du cuir*" (gruczolaki łojowe twarzy i głowy)^[17]. Obecnie wiadomo, że to określenie nie było poprawne, ponieważ nie są to ani gruczolaki, ani nie wywodzą się z gruczołów łojowych. Wysypka grudkowa jest obecnie znana jako naczyniakowłókniak twarzy^[18].

1885

Francuscy dermatolodzy [François Henri Hallopeau](#) i [Émile Leredde](#) opisali przypadek zmian *adenoma sebaceum* o twardej i włóknistej konsystencji. Pierwsi opisali plamy szagrynowe, a później stwierdzili związek wysypki na twarzy i padaczki^{[19][7]}.

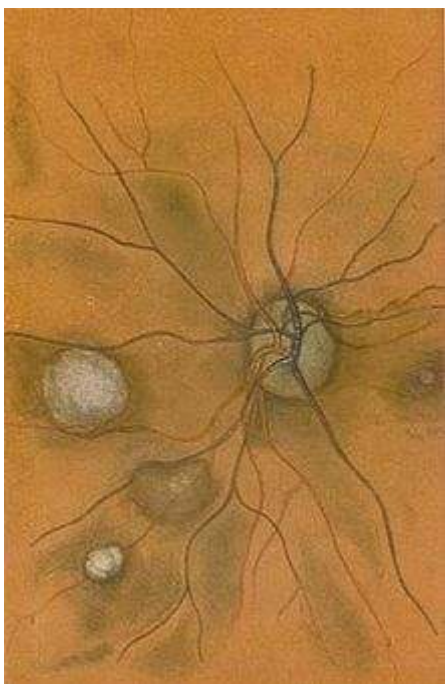
1890

Szkocki dermatolog pracujący w Londynie, [John James Pringle](#), opisał przypadek 25-letniej kobiety z obniżoną inteligencją, szorstkimi zmianami na rękach i nogach, i grudkowatą wysypką na skórze twarzy określoną później od jego nazwiska guzkami Pringle'a. Pringle w swojej pracy przywołał również pięć wcześniejszych doniesień, z których dwa były niepublikowane^[20]. Gruczolak łojowy (*adenoma sebaceum*) Pringle'a stał się powszechnie stosowanym eponimem na określenie tego typu zmian skórnych twarzy.

Początek XX wieku



Rysunek przedstawiający pacjentkę chorą na stwardnienie guzowate ze zmianami typu *adenoma sebaceum* na twarzy (1900)



Ilustracja z pracy z 1921 roku pokazująca drobne guzki w siatkówce oka chorego, określone przez van der Hoevego jako *Augengeschwülste*

1901

Włoski lekarz [Giovanni Battista Pellizzi](#) zbadał patologiczne zmiany w mózgowiu chorych. Stwierdził ich dysplastyczny charakter, obecność heterotopii korowych i obszarów nieprawidłowej mielinizacji. Pellizzi sklasyfikował guzy do dwóch typów: typ 1 (o gładkiej powierzchni) i typ 2 (ze środkowym zagłębieniem)^{[21][22]}.

1903

Niemiecki lekarz [Richard Kothe](#) opisał włókniaki okołopaznokciowe, opisane ponownie przez holenderskiego lekarza [Joannesa Koenena](#) w 1932 (od którego wzięły nazwę guzków Koenena)^[23].

1906

Austriacki neurolog [Alfred Walter Campbell](#) pracujący w Anglii, uznał zmiany występujące w mózgu, skórze, sercu i nerkach za części obrazu klinicznego jednej choroby. Także jako pierwszy opisał patologiczne zmiany w oku w przebiegu TSC. Na podstawie swojego przeglądu historii 20 pacjentów jako pierwszy zaproponował diagnostyczną triadę objawów, powszechniej przypisywaną Vogtowi^[24].

1907

[Franciszek Krzysztalowicz](#) przedstawił pierwszy w polskim piśmiennictwie opis choroby^[25].

1908

Niemiecki neurolog dziecięcy [Heinrich Vogt](#) ustalił kryteria diagnostyczne stwardnienia guzowatego, bezspornie potwierdzając związek zmian skórnych na twarzy z neurologicznymi następstwami guzów korowych^{[26][27]}. Triada Vogta: epilepsja-[idiotyzm](#)-adenoma sebaceum obowiązywała przez 60 lat, zanim badania [Manuela Gómeza](#) nie dowiodły, że mniej niż 1/3 pacjentów z TSC prezentuje wszystkie trzy objawy^[5].

1910

[Joseph Kirpicznik](#) jako pierwszy stwierdził genetyczny charakter choroby. Opisał przypadek jedno- i dwujajowych bliźniąt, a także jednej rodziny w której przypadki choroby występowały w trzech pokoleniach^[28].

1911

[Edward Sherlock](#), adwokat i wykładowca biologii doniósł w swojej książce o dziewięciu przypadkach osób "ograniczonych umysłowo". Ukuł termin *epiloia*, [portmanteau](#) greckich słów *epilepsia* oraz *anoia* (bezmyślny)^[29]. To określenie nie jest już używane jako synonim TSC. Genetyk [Robert James Gorlin](#) zasugerował w 1981, że mógłby to być użyteczny akronim od **epilepsja**, **low intelligence** (niska inteligencja) oraz **adenoma sebaceum** (gruczolak łojowy)^[30].

1912

Polscy neuropatolodzy [Kazimierz Orzechowski](#) i W. Nowicki opublikowali pracę, w której podkreślono podobieństwo chorób Recklinghausena i Bourneville'a^[31].

1913

H. Berg jako jeden z pierwszych uznał TSC za chorobę dziedziczną, opisując zachorowania w dwóch i trzech generacjach rodzin^[32].

1914

P. Schuster opisał pacjenta z *adenoma sebaceum* i epilepsją, ale o normalnej inteligencji^[7]. Taki niepełny fenotyp choroby określa się jako postać poronną TSC albo *forme fruste*^[33]. Schuster opisał ponownie ogniska skóry szagrynowej (wcześniejsze odkrycie François Henriego Hallopeau i Émile'a Lereddego nie było mu znane).

1918

Francuski lekarz [René Lutembacher](#) opisał pierwszy przypadek torbielowatych zmian w płucach w przebiegu TSC. 36-letnia pacjentka zmarła z powodu obustronnej [odmy opłucnowej](#). Lutembacher stwierdził, że torbiele i guzki w tkance płucnej były przerzutami włókniakomięsaka nerki. Obecnie to powikłanie TSC, spotykane znacznie częściej u kobiet, określa się jako [limfangioleiomiomatozę](#) (LAM)^{[34][35]}.

1920

Duński oftalmolog [Jan van der Hoeve](#) opisał zmiany o charakterze [hamartomata](#) siatkówki (*phakoma*). Powiązał TSC i [nerwiakowłóknikowatość](#) w jedną grupę chorób, które określił jako [fakomatozy](#) (później używano też terminu zespołów nerwowoskórnych)^[36].

1924

H. Marcus stwierdził, że charakterystyczne dla TSC zmiany, takie jak wewnątrzczaszkowe zwapnienia, są widoczne na radiogramie^{[37][38]}.

Lata 1925-1975[

1932

[MacDonald Critchley](#) i Charles J.C. Earl przebadali 29 pacjentów z stwardnieniem guzowatym w ośrodkach psychiatrycznych. Zaobserwowali charakterystyczne zachowania: ruchy rąk, dziwne postawy ciała i powtarzanie wykonywanych czynności (stereotypie ruchowe) – obecnie określane jako [autystyczne](#). Było to 11 lat zanim [Leo Kanner](#) wprowadził pojęcie autyzmu. Odnotowali również obecność białych, hipomelanotycznych plam na skórze tych pacjentów^[39].

1933

[Edward Alfred Cockayne](#) w monografii swojego autorstwa zwrócił uwagę na dominujący sposób dziedziczenia TSC^[40].

1934

N.J. Berkwitz i L.G. Rigler wykazali, że możliwe jest rozpoznanie stwardnienia guzowatego przy pomocy [pneumoencefalografii](#), w której można uwidocznić niezawpnie guzki podkorowe. Obraz na ścianach komór bocznych mózgu przypominał "krople wosku ściekające z palącej się świecy"^[41].

1935

Gunther i Penrose opublikowali pracę podsumowującą ich obserwacje nad dziedziczeniem TSC^[42].

1942

Sylvan E. Moolten zaproponował termin "zespół stwardnienia guzowatego" (tuberous sclerosis complex – TSC), który jest obecnie preferowany w piśmiennictwie anglojęzycznym. Nazwa odzwierciedla wielonarządową naturę choroby. Moolten wprowadził też szereg pojęć określających charakter zmian w stwardnieniu guzowatym: "podstawową zmianą jest *hamartia*, przekształcająca się w zmianę guzowatą ([hamartoma](#)) lub prawdziwy nowotwór ([hamartoblastoma](#))"^[43].

1954

Norweski patolog Reidar Eker wyhodował szczep [szczurów Wistar](#) z predyspozycją do rozwoju gruczolaków nadnerczy. Szczur Eker'a został cennym modelem raka dziedzicznego w sposób dominujący^[44].

1966

Phanor Perot i Bruce Weir zostali pionierami w chirurgicznej interwencji w przypadku padaczki występującej w stwardnieniu guzowatym. Spośród siedmiu pacjentów poddanych korowej resekcji guzów, dwóch zostało uwolnionych od napadów. Wcześniej tylko czterech pacjentów zostało poddanych leczeniu chirurgicznemu w padaczce związanej ze stwardnieniem guzowatym^{[45][46]}.

1967

J.C. Lagos i [Manuel Rodríguez Gómez](#) przebadali 71 przypadków stwardnienia guzowatego i wykazali, że w 38% osoby z tą chorobą mają prawidłowy iloraz inteligencji^{[47][14]}.

1971

Amerykański genetyk [Alfred Knudson](#) postawił [hipotezę "dwóch uderzeń"](#) wyjaśniającą powstawanie [retinoblastoma](#) zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Według tej teorii nowotwór powstawał u dzieci z wrodzonymi mutacjami linii germinalnych, do których dołączyły się mutacje somatyczne we wczesnym okresie życia. Ten model odnosi się do wielu innych przypadków, w tym związanych z genami supresorowymi, takimi jak TSC^[48]. W latach 80. badania Knudsona nad szczurami Eker'a umocniły tę hipotezę^[49].

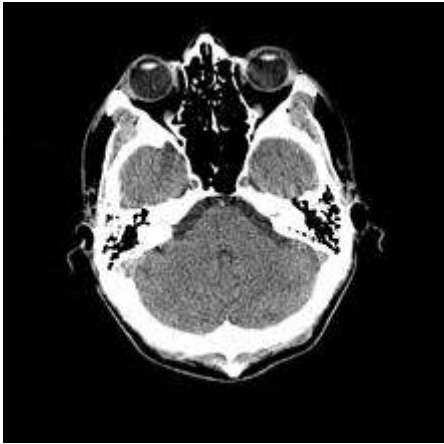
1975

Giuseppe Pampiglione i E. Pugh, w artykule w [The Lancet](#), donosili że do 69% pacjentów ze stwardnieniem guzowatym zgłaszanych jest z [drgawkami noworodkowymi](#)^[50].

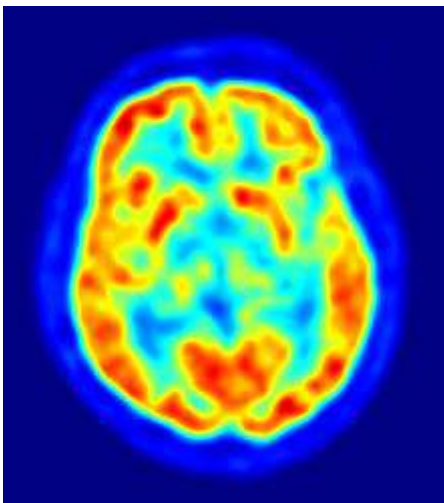
1975

Riemann jako pierwszy zastosował USG do badania zajętych w przebiegu stwardnienia guzowatego nerek 35-letniej kobiety z [przewlekłą niewydolnością nerek](#)^[51].

Ostatnia kwarta XX wieku



Prawidłowy skan czaszki w CT



Prawidłowy skan czaszki w PET

1976

[Tomografia komputerowa](#) (CT, wynaleziona w 1972) głowy okazała się być doskonałym narzędziem do diagnozowania nowotworów mózgu u dzieci, także w przypadku tych występujących w stwardnieniu guzowatym^[52].

1979

[Manuel Gómez](#) opublikował [monografię](#): *Tuberous Sclerosis*, która pozostaje standardowym podręcznikiem przez 3 edycje w ciągu 20 lat. Książka jako pierwsza opisywała pełne spektrum kliniczne stwardnienia guzowatego i ustanawiała nowy zestaw kryteriów diagnostycznych, które zastąpiły triadę Vogta^{[53][14]}.

1982

Kenneth Arndt leczył z powodzeniem [naczyniakowłóknika](#) twarzy za pomocą [lasera argonowego](#)^[54].

1983

[Pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa](#) (PET, wynaleziona w [1981](#)) została porównana z [elektroencefalografią](#) (EEG) i CT. Okazało się, że jest w stanie zlokalizować korowe guzy odpowiadające za napady padaczkowe, który normalnie nie zostałyby wykryte^[55].

1984

Stwierdzono, że napad drgawek u niemowlęcia z TSC poprzedziło ogniskowe wyładowanie w EEG^[56].

1985

[Obrazowanie rezonansu magnetycznego](#) (MRI, odkryte w [1980](#)) zostało po raz pierwszy użyte w stwierdzeniu guzowatym do zidentyfikowania zmienionych obszarów mózgu chorej dziewczynki^[57].

1987

Czułość i swoistość MR zostały ocenione na wyższe niż w przypadku CT. W badaniu, które objęło 15 pacjentów, MR pozwoliło zidentyfikować guzki podwyściółkowe wpuklające się do komór bocznych u 12 pacjentów, zaburzenie prawidłowej architektury korowej u 10 pacjentów (w związku z występowaniem guzów korowych), poszerzonych komór u 5 pacjentów i pozwoliło na rozróżnienie [astrocytoma](#) od łagodnych guzków subependymalnych u jednego pacjenta^[58].

1987

Stwierdzono, że obrazowanie MR pozwala na prognozowanie ciężkości klinicznego przebiegu choroby (padaczki i opóźnienia rozwoju). Badanie na 25 pacjentach wykazało istnienie korelacji z liczbą guzów korowych. W przeciwieństwie do MR, CT nie wykazało takiej przydatności, ale było skuteczniejsze w wykrywaniu zwapniałych zmian w mózgu^[59].

1987

[Analiza sprzężeń](#) przeprowadzona na 19 rodzinach z TSC pozwoliła ustalić przypuszczalny locus genu odpowiedzialnego za TSC na [chromosomie 9](#), w pobliżu locus dla białek determinujących grupy krwi AB0^[60]. Ponieważ wielu chorych nie wykazywało zmian w tym locus, kontynuowano badania nad poszukiwaniem dodatkowych genów zaangażowanych w patogenezę TSC.

1988

Guzy korowe wykryte w MR okazały się dokładnie odpowiadać utrwalonym miejscom ognisk w EEG w badaniu na szóstce dzieci z TSC. W szczególności guzy kory czołowej były związane z drgawkami o mniejszej podatności na leczenie^[61].

1990

Stwierdzono, że [vigabatryna](#) jest wysoce skutecznym lekiem w leczeniu drgawek u dzieci, zwłaszcza u dzieci z TSC^[62]. Po odkryciu w [1997](#) roku, że możliwym działaniem niepożądanym leku jest ciężkie trwałe ograniczenie pola widzenia, zastosowanie wigabatryny w monoterapii ograniczono do tej grupy pacjentów^[63].

1992

Analiza sprzężeń pozwoliła ustalić *locus* drugiego genu związanego z TSC na [16p13.3](#), w pobliżu genu, którego mutacje odpowiadają za wielotorbielowatość nerek typu 1 (*PKD1*)^[64].

1993

Zespół naukowców *European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium* korzystając z prac naukowców którzy wcześniej zmapowali region [16p13.3](#) w poszukiwaniu genu *APKDI* sklonował gen *TSC2* kodujący tuberynę, i ogłosił wyniki na łamach *Cell*^[65].

1994

Odkryto, że [szczury Eker](#) są zwierzęcym modelem stwardnienia guzowatego; są nosicielami mutacji w szczurzym odpowiedniku genu *TSC2*^[66].

1995

Okazało się, że MRI w sekwencji FLAIR (ang. fluid attenuated inversion recovery) jest metodą znacznie lepszą w wykrywaniu małych guzów, zwłaszcza podkorowych w porównaniu do standardowego obrazowania w sekwencji T₂^{[67][68]}.

1997

Zespół naukowców TSC1 Consortium ogłosił w *Science* sklonowanie genu *TSC1* kodującego hamartynę^[69].

1997

Odkryto, że gen *PKD1*, który odpowiada za przekazywany autosomalnie dominująco [zespół wielotorbielowatych nerek](#) oraz gen *TSC2* sąsiadują ze sobą na chromosomie [16p13.3](#). Zespół utworzony w *Institute of Medical Genetics in Wales* przebadął 27 niepowiązanych pacjentów ze stwardnieniem guzowatym oraz z wielotorbielowatością nerek. Wywnioskowano, że poważne przypadki chorób nerek u osób ze stwardnieniem guzowatym są spowodowane przez sąsiedztwo delecji w genach *TSC2* i *PKD1*. Zauważono również, że choroba była odmienna od wielotorbielowatości

nerek (zaczynała się wcześniej i miała cięższy przebieg), a także TSC1 bez znaczącej choroby torbielowatej^[70].

1997

Patrick Bolton i Paul Griffiths przebadali 18 pacjentów z TSC, z których połowa miała jakąś postać [autyzmu](#). Znaleźli oni silną korelację pomiędzy obecnością guzów w płacie skroniowym, a wystąpieniem autyzmu^[71].

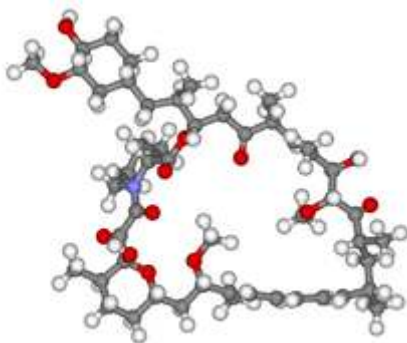
1998

Tuberous Sclerosis Consensus Conference (Konferencja Konsensusowa dotycząca Stwardnienia Guzowatego) wydała poprawione kryteria diagnostyczne, które są obecnym standardem^[72].

1998

Włoski zespół użył [magnetoencefalografii](#) do przebadania trzech pacjentów ze stwardnieniem guzowatym i częściową(?) epilepsją. W połączeniu z MRI zdołali oni znaleźć powiązanie pomiędzy guzowatymi obszarami w mózgu, nieprawidłową funkcją neuronalną, a źródłami napadów padaczkowych^[73]. Późniejsze badania potwierdziły, że MEG jest lepszą metodą niż EEG w identyfikowaniu guzów odpowiedzialnych za padaczkę, które mogą stać się kandydatami do resekcji (wycięcia)^[74]

XXI wiek



Rapamycyna (sirolimus)

2001

Wieloośrodkowe badania kohortowe na 224 pacjentach zostały przeprowadzone dla sprawdzenia mutacji oraz ciężkości przebiegu choroby. Osoby z TSC1 mają lżejszą postać choroby niż inni z TSC2. Zdarza im się mniej napadów padaczkowych oraz są mniej upośledzeni umysłowo. Niektóre objawy TSC były rzadkie lub nawet nieobecne u osób z TSC1. Wnioskuje się, że "zarówno mutacje germinalne, jak i somatyczne wydają się mniej powszechne w TSC1 niż w TSC2"^[75].

2002

Kilka grup naukowców zbadało w jaki sposób produkty genów *TSC1* i *TSC2* (tuberyna i hamartyna) łącznie działają w blokowaniu szlaku sygnalizacyjnego [kinazy mTOR](#) (kinazy-ssaczego celu rapamycyny, mammalian target of rapamycin). Ten istotny szlak sygnalizacyjny reguluje proliferację komórek i proces supresji nowotworzenia^[76].

2002

Udowodniono, że terapia [rapamycyna](#) (sirolimusem) prowadziła do zmniejszenia objętości guzów u szczurów Eker (zwierzęcy model mutacji *TSC2* człowieka)^[77] oraz mysich (*TSC1*)^[78] modeli stwardnienia guzowego.

2006

Opublikowano obiecujące rezultaty małych badań klinicznych, w których terapia rapamycyną powodowała zmniejszenie naczyńiakomięśniakotłuszczaków^[79] i gwiaździaków^[80]. Rozpoczęto większe, wielośrodkowe badania nad leczeniem [limfangioleiomiomatozy](#)^[81] i naczyńiakomięśniakotłuszczaków (AML) nerek^[82] za pomocą rapamycyny, glejaków olbrzymiokomórkowych za pomocą [ewerolimusu](#), pochodnej rapamycyny^[83].

Przypisy

1. ↑ [Tuberous Sclerosis Fact Sheet](#). 11 kwietnia 2006. [dostęp 2007-01-09].
2. ↑ Rott (2005), page 2 – Introduction
3. ↑ Enersen, Ole Daniel: [Désiré-Magloire Bourneville](#). [dostęp 2007-04-30].
4. ↑ Enersen, Ole Daniel: [John James Pringle](#). [dostęp 2007-04-30].
5. ↑ ^{5.0} ^{5.1} ^{5.2} Curatolo (2003), rozdział: "Historical Background"
6. ↑ Rayer, Pierre François: [Traité des maladies de la peau / atlas](#). Paris: J.B. Baillière, 1835, s. 20.
7. ↑ ^{7.0} ^{7.1} ^{7.2} ^{7.3} Jay V. *Historical contributions to pediatric pathology: Tuberous Sclerosis*. „Pediatric and Developmental Pathology”. 2. 2, s. 197-198, 2004. [PMID 9949228](#).
8. ↑ ^{8.0} ^{8.1} Enersen, Ole Daniel: [Friedrich Daniel von Recklinghausen](#). [dostęp 2006-12-10].
9. ↑ *Ein Herz von einem Neugeborene welches mehrere theils nach aussen, theils nach den Höhlen prominirende Tumoren trug*. „Monatsschrift für Geburtskunde und Frauenkrankheiten (Berlin)”. 20, s. 1–2, 1862 ([niem.](#)).
10. ↑ ^{10.0} ^{10.1} Jansen F, van Nieuwenhuizen O, van Huffelen A. [Tuberous sclerosis complex and its founders](#). „Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry”. 75. 5, s. 770, 2004. [PMID 15090576](#).
11. ↑ Virchow R: *Die Krankhaften Geschwülste. Vol II*. Berlin: August Hirschwald, 1863–7, s. 148.
12. ↑ *Neurological Classics*. American Association of Neurological Surgeons, 1997, s. 149-52. [ISBN 1-879284-49-9](#). (zawiera skrócone tłumaczenie pracy Bourneville'a z 1880 roku)

13. ↑ Bourneville D. [Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales: Idiotie et épilepsie hémiplégique](#). „Archives de neurologie, Paris”. 1, s. 81–91, 1880 (fr.). [dostęp 2006-12-10].
14. ↑ ^{14.0} ^{14.1} ^{14.2} [Tuberous Sclerosis Complex: Mutations, Functions and Phenotypes](#). Stichting Tubereuze Sclerose Nederland, 2005, s. 11-12. ISBN 90-902019-3-9.
15. ↑ Hartdegen A. *Ein Fall von multipler Verhärtung des Grosshirns nebst histologisch eigenartigen harten Geschwülsten der Seitenventrikel ("Glioma gangliocellulare") bei einem Neugeborenen*. „European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience”. 11. 1, s. 117-31, February 1881. doi:10.1007/BF02054825.
16. ↑ Bourneville D, Brissaud É. *Encéphalite ou sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales*. „Archives de neurologie, Paris”. 1, s. 390–412, 1881.
17. ↑ Balzer F, Ménétrier P. *Étude sur un cas d'adénomes sébacés de la face et du cuir*. „Archives de Physiologie normale et pathologique (série III)”. 6, s. 564-76, 1885.
18. ↑ Sanchez N, Wick M, Perry H. *Adenoma sebaceum of Pringle: a clinicopathologic review, with a discussion of related pathologic entities*. „Journal of Cutaneous Pathology”. 8. 6, s. 395–403, 1981. PMID 6278000.
19. ↑ Hallopeau F, Leredde É. *Sur un cas d'adénomes sébacés à forme scléreuse*. „Ann Dermatol Syph”. 6, s. 473-9, 1885.
20. ↑ Pringle, JJ. [A case of congenital adenoma sebaceum](#). „British Journal of Dermatology”. 2, s. 1–14, 1890.
21. ↑ Pellizzi GB. *Contributo allo studio dell'idiozia: rivisita sperimentale di freniatria e medicina legale delle alienazioni mentali*. „Riv Sper Freniat”. 27, s. 265-269, 1901.
22. ↑ Braffman BH, Bilaniuk LT, Naidich TP, Altman NR, Post MJ, Quencer RM, Zimmerman RA, Brody BA. [MR imaging of tuberous sclerosis: pathogenesis of this phakomatosis, use of gadopentetate dimeglumine, and literature review](#). „Radiology”. 183. 1, s. 227-38, 1992. PMID 1549677.
23. ↑ Kothe R. *Zur Lehre der Talgdrüseneschwülste*. „Archives of Dermatology and Syphilis”. 68, s. 273-278, 1903 (niem.).
24. ↑ Campbell, AW. *Cerebral sclerosis*. „Brain”. 28, s. 382–396, 1906.
25. ↑ Kryształowicz, F. *Przypadek tzw. gruczolaka łojowego (adenoma sebaceum)*. „Przełg Chor Skór Wener”. 2, s. 83-96, 1907.
26. ↑ Enersen, Ole Daniel: [Heinrich Vogt](#). [dostęp 2006-12-11].
27. ↑ Vogt H. *Zur Diagnostik der tuberösen Sklerose*. „Zeitschrift für die Erforschung und Behandlung des jugendlichen Schwachsinn auf wissenschaftlicher Grundlage, Jena”. 2, s. 1–16, 1908.
28. ↑ Kirpicznik J. *Ein Fall von Tuberoser Sklerose und gleichzeitigen multiplen Nierengeschwülsten*. „Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin”. 202. 3, s. 258, 1910 (niem.).
29. ↑ Edward Birchall Sherlock: *The Feeble-minded, A Guide to Study and Practice*. Macmillan & Co, 1911.
30. ↑ Victor A. McKusick, et al: [#191100: Tuberous Sclerosis](#). 27 października 2006. [dostęp 2007-07-19].
31. ↑ Orzechowski, K, Nowicki, W. *Zur Pathogenese und pathologischen Anatomie der multiplen Neurofibromatose und der Sclerosis Tuberosa*. „Z Neurol”. 11, s. 237-307, 1912.
32. ↑ Berg H. *Vererbung der tuberösen Sklerose durch zwei bzw. drei Generationen*. „Z Ges Neurol Psychiatr”. 19, s. 528-539, 1913 (niem.).
33. ↑ Schuster P. *Beiträge zur Klinik der tuberösen Sklerose des Gehirns*. „Dtsch Z Nervenheilk”. 50, s. 96-133, 1914 (niem.).

34. ↑ Lutembacher R. *Dysembryomes métatypique des reins. Carcinose submiliaire aigue du poumon avec emphysème généralisé et double pneumothorax.* „Ann Med”. 5, s. 435-450, 1918 ([fr.](#)).
35. ↑ Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Frazier AA, Franks TJ, Pugatch RD, Galvin JR.. [From the archives of the AFIP: lymphangioliomyomatosis: radiologic-pathologic correlation.](#) „Radiographics”. 25. 3, s. 803-28, 2005. [PMID 15888627](#).
36. ↑ Van der Hoeve J. *Eye symptoms in tuberous sclerosis of the brain.* „Trans Ophthalmol Soc UK”. 40, s. 329-334, 1920.
37. ↑ Marcus H: *Svenska Läk Sällsk Forth.* 1924.
38. ↑ Dickerson WW. *Characteristic roentgenographic changes associated with tuberous sclerosis.* „Archives of Neurology and Psychiatry”, s. 199-204, 1945.
39. ↑ Critchley M, Earl CJC. *Tuberose sclerosis and allied conditions.* „Brain”. 55, s. 311-346, 1932. [doi:10.1093/brain/55.3.311](#).
40. ↑ Cockayne, EA: *Inherited abnormalities of the skin and its appendages.* Londyn: Oxford University Press, 1933, s. 394.
41. ↑ Berkwitz NJ, Rigler LG. *Tuberous sclerosis diagnosed with cerebral pneumography.* „Archives of Neurology and Psychiatry”. 35, s. 833-8, 1934.
42. ↑ Gunther, M, Penrose, LS. *The genetics of epiloia.* „J Genet”. 31, s. 413-430, 1935.
43. ↑ Moolten SE. *Hamartial nature of tuberous sclerosis complex and its bearings on the tumor problem: report of a case with tumor anomaly of the kidney and adenoma sebaceum.* „Arch Intern Med”. 69, s. 589–623, 1942.
44. ↑ Eker R. *Familial renal adenomas in Wistar rats; a preliminary report.* „Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica”. 34. 6, s. 554-62, 1954. [PMID 13206757](#).
45. ↑ Perot P, Weir B, Rasmussen T. *Tuberous sclerosis. Surgical therapy for seizures.* „Archives of Neurology”. 15. 5, s. 498-506, 1966. [PMID 5955139](#).
46. ↑ Bebin EM, Kelly PJ, Gómez MR. *Surgical treatment for epilepsy in cerebral tuberous sclerosis.* „Epilepsia”. 34. 4, s. 651-7, 1993. [PMID 8330575](#).
47. ↑ Lagos JC, Gómez MR. *Tuberous sclerosis: reappraisal of a clinical entity.* „Mayo Clinic Proceedings”. 42. 1, s. 26-49, 1967. [PMID 5297238](#).
48. ↑ Knudson AG. [Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma.](#) „Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA”. 68. 4, s. 820-3, 1971. [PMID 5279523](#).
49. ↑ Yeung R. *Lessons from the Eker rat model: from cage to bedside.* „Current Molecular Medicine”. 4. 8, s. 799-806, 2004. [PMID 15579026](#).
50. ↑ Pampiglione G, Pugh E. *Letter: Infantile spasms and subsequent appearance of tuberous sclerosis syndrome.* „Lancet”. 2. 7943, s. 1046, 1975. [PMID 53537](#).
51. ↑ Riemann JF, Mörl M, Rott HD. *Chronische Niereninsuffizienz bei Morbus Bourneville-Pringle (Chronic renal failure in bourneville-pringle's disease).* „Medizinische Klinik”. 70. 26, s. 1128-32, 1975. [PMID 1223616](#) ([niem.](#)).
52. ↑ Berger PE, Kirks DR, Gilday DL, Fitz CR, Harwood-Nash DC. *Computed tomography in infants and children: intracranial neoplasms.* „American Journal of Roentgenology”. 127. 1, s. 129-37, 1976. [PMID 180824](#).
53. ↑ *Tuberous Sclerosis.* New York: Raven Press, 1979. [ISBN 0-89004-313-2](#).
54. ↑ Arndt KA. *Adenoma sebaceum: successful treatment with the argon laser.* „Plastic Reconstructive Surgery”. 70, s. 91-93, 1982. [PMID 7089113](#).
55. ↑ Szelies B, Herholz K, Heiss W, et al. *Hypometabolic cortical lesions in tuberous sclerosis with epilepsy: demonstration by positron emission tomography.* „Journal of Computer Assisted Tomography”. 7. 6, s. 946-53, 1983. [PMID 6415136](#).

56. ↑ Dulac O, Lemaitre A, Plouin P. *The Bourneville syndrome: clinical and EEG features of epilepsy in the first rok of life*. „Boll Lega Ital Epil”. 45/46, s. 39-42, 1984.
57. ↑ Kandt RS, Gebarski SS, Goetting MG. *Tuberous sclerosis with cardiogenic cerebral embolism: magnetic resonance imaging*. „Neurology”. 35. 8, s. 1223-5, 1985. [PMID 4022361](#).
58. ↑ McMurdo SK Jr, Moore SG, et al. *MR imaging of intracranial tuberous sclerosis*. „AJR Am J Roentgenol”. 148. 4, s. 791-6, 1987. [PMID 3493666](#).
59. ↑ Roach ES, Williams DP, Laster DW. *Magnetic resonance imaging in tuberous sclerosis*. „Arch Neurol”. 44. 3, s. 301-3, 1987. [PMID 3827681](#).
60. ↑ Fryer, AE, Chalmers, A, Connor, JM, Fraser, I, Povey, S, Yates, AD, Yates, JR, Osborne, JP. *Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9*. „Lancet”. 1. 8534, s. 659-61, 1987. [PMID 2882085](#).
61. ↑ Curatolo P, Cusmai R. *Imagerie par résonance magnétique nucléaire dans la maladie de Bourneville: relation avec les données électroencéphalographiques (Magnetic resonance imaging in the Bourneville syndrome: relations with EEG)*. „Neurophysiologie clinique”. 18. 5, s. 459-67, 1988. [PMID 3185465 \(fr\)](#).
62. ↑ Chiron C, Dulac O, Luna D, et al. *Vigabatrin in infantile spasms*. „Lancet”. 335. 8685, s. 363-4, 1990. 1967808.
63. ↑ Vigabatrin Paediatric Advisory Group. [Guideline for prescribing vigabatrin in children has been revised](#). „BMJ”. 320. 7246, s. 1404-5, 2000. [PMID 10858057](#).
64. ↑ Kandt, RS, Haines, JL, Smith, M, Northrup, H, Gardner, RJ, Short, MP, Dumars, K, Roach, ES, Steingold, S, Wall, S, Blanton, SH, Flodman, P, Kwiatkowski, DJ, Jewell, A, Weber, JL, Roses, AD, Pericak-Vance, MA. *Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker for polycystic kidney disease*. „Nature Genetics”. 2. 1, s. 37-41, 1992. [PMID 1303246](#).
65. ↑ European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. *Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16*. „Cell”. 75. 7, s. 1305-15, 1993. [PMID 8269512](#).
66. ↑ Yeung R, Xiao G, Jin F, et al. [Predisposition to renal carcinoma in the Eker rat is determined by germ-line mutation of the tuberous sclerosis 2 \(TSC2\) gene](#). „Proc Natl Acad Sci USA”. 91. 24, s. 11413-6, 1994. [PMID 7972075](#).
67. ↑ Maeda M, Tartaro A, Matsuda T, Ishii Y. *Cortical and subcortical tubers in tuberous sclerosis and FLAIR sequence*. „Journal of Computer Assisted Tomography”. 19. 4, s. 660-1, 1995. [PMID 7622707](#).
68. ↑ Takanashi J, Sugita K, Fujii K, Niimi H. [MR evaluation of tuberous sclerosis: increased sensitivity with fluid-attenuated inversion recovery and relation to severity of seizures and mental retardation](#). „AJNR American Czasopismo of Neuroradiology”. 16. 9, s. 1923-8, 1995. [PMID 8693996](#).
69. ↑ van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al. *Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34*. „Science”. 277. 5327, s. 805-8, 1997. [PMID 9242607](#).
70. ↑ Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, et al. [Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene](#). „American Journal of Human Genetics”. 61. 4, s. 843-51, 1997. [PMID 9382094](#).
71. ↑ Bolton PF, Griffiths PD. *Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism*. „Lancet”. 349. 9049, s. 392-5, 1997. [PMID 9033466](#).
72. ↑ Roach ES, Gómez MR, Northrup H. *Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria*. „Journal of Child Neurology”. 13. 12, s. 624-8, 1998. [PMID 9881533](#).

73. ↑ Peresson M, Lopez L, Narici L, Curatolo P. *Magnetic source imaging and reactivity to rhythmical stimulation in tuberous sclerosis*. „Brain Dev”. 20. 7, s. 512-8, 1998. [PMID 9840671](#).
74. ↑ Jansen F, Huiskamp G, van Huffelen A, Bourez-Swart M, Boere E, Gebbink T, Vincken K, van Nieuwenhuizen O. *Identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis: a comparison of high-resolution EEG and MEG*. „Epilepsia”. 47. 1, s. 108-14, 2006. [PMID 16417538](#).
75. ↑ Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, *et al.* *Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs*. „The American Journal of Human Genetics”. 68. 1, s. 64-80, 2001. [PMID 11112665](#).
76. ↑ Tee A, Fingar D, Manning B, Kwiatkowski D, Cantley L, Blenis J. *Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling*. „Proc Natl Acad Sci USA”. 99. 21, s. 13571-6, 2005-10-15. [PMID 12271141](#).
77. ↑ Kenerson H, Aicher L, True L, Yeung R. *Activated mammalian target of rapamycin pathway in the pathogenesis of tuberous sclerosis complex renal tumors*. „Cancer Res”. 62. 20, s. 5645-50, 2002. [PMID 12384518](#).
78. ↑ Kwiatkowski D, Zhang H, Bandura J, *et al.* *A mouse model of TSC1 reveals sex-dependent lethality from liver hemangiomas, and up-regulation of p70S6 kinase activity in Tsc1 null cells*. „Hum Mol Genet”. 11. 5, s. 525-34, 2002. [PMID 11875047](#).
79. ↑ Wienecke R, Fackler I, Linsenmaier U, Mayer K, Licht T, Kretzler M. *Antitumoral activity of rapamycin in renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex*. „American Journal of Kidney Diseases”. 48. 3, s. e27-9, 2006. [PMID 16931204](#).
80. ↑ Franz DN, Leonard J, Tudor C, *et al.* *Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex*. „Ann Neurol”. 59. 3, s. 490-8, 2006. [PMID 16453317](#).
81. ↑ [Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy of Sirolimus Trial \(The MILES Trial\)](#). 6 stycznia 2007. [dostęp 2007-01-10].
82. ↑ [Sirolimus in Treating Patients With Angiomyolipoma of the Kidney](#). 21 listopada 2006. [dostęp 2007-01-10].
83. ↑ [Everolimus \(RAD001\) Therapy of Giant Cell Astrocytoma in Patients With Tuberous Sclerosis Complex](#). 13 grudnia 2006. [dostęp 2007-01-10].

Bibliografia

- Acierno, Louis J: *The History of Cardiology*. Taylor & Francis, 1994, s. 427. [ISBN 1-85070-339-6](#).
- Historical Background. W: Curatolo, Paolo (red.): *Tuberous Sclerosis Complex : From Basic Science to Clinical Phenotypes*. MacKeith Press, 2003, s. 1-10. [ISBN 1-898683-39-5](#).
- Gómez MR. *History of the tuberous sclerosis complex*. „Brain & Development”. 17. suppl, s. 55-7, 1995.
- Rott HD, Mayer K, Walther B, Wienecke R: [Zur Geschichte der Tuberösen Sklerose \(The History of Tuberous Sclerosis\)](#) (niem.). 2005. [dostęp 1 września 2007].