

Tuberózní skleróza

Tuberous Sclerosis

Vrtěl R.¹, Fillipová H.¹, Vodička R.¹, Šantavá A.¹, Curtisová V.¹, Foretová L.²

¹ Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny, FN Olomouc

² Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů MOÚ, Brno

Recenze: Bartoš J., Benešová L., Bendlová B., Bendová M., Brančíková D., Bravencová Z., Cahová S., Eckschlager T., Ganevová M., Hajdúch M., Halámková J., Hořínová V., Hrabětová P., Holubec L., Kalábová R., Kiss I., Kleibl Z., Kohoutová M., Koudová M., Krutílková V., Křepelová A., Kubecová M., Melichar B., Minárik M., Musilová D., Mrázová I., Novotný J., Obermannová R., Ostřížková L., Palácová M., Petráková K., Plevová P., Pohlreich P., Puchmajerová A., Putzová M., Slaviček L., Šachlová M., Štekrová J., Štěpánková V., Vaňásek J., Vítek P., Zikán M., Zimovjanová M.

Zodpovědné geny: *TSC1*, *TSC2*

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní
Genetické testování indikuje klinický genetik.

Pracoviště poskytující analýzu genu v ČR (pracovník odpovědný za analýzu genu):
Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny, FN Olomouc, RNDr. R. Vrtěl, Ph.D., vrtel@fnol.cz

Charakteristika syndromu

Tuberózní skleróza je genetické onemocnění s incidencí odhadovanou až na 1:5 800 živě narozených, které se projevuje tvorbou benigních tumorů (hamartomů) nebo (hamarcií), postihujících četné orgánové systémy, nejčastěji kůži, mozek, ledviny a srdce. Postižen však může být prakticky jakýkoli orgánový systém. Typické pro onemocnění je značná variabilita symptomů a různá závažnost postižení. Rozdílná exprese je pozorována nejen u pacientů z různých rodin, ale rovněž mezi postiženými příbuznými téže rodiny. Mnoho klinických manifestací souvisí s věkem pacienta. V novorozeneckém období jsou časté rozsáhlé hamartomy, které mohou být příčinou úmrtí. V pozdějším věku může život ohrozit zejména těžká a na terapii obtížně reagující epilepsie a komplikace spojené s přítomností subependymálního obrovskobuněčného astrocytomu SEGA

(asociovaný hydrocefalus). Postižení ledvin spolu s poškozením CNS mohou být příčinou mortality v adolescenci a dospělosti. V tomto období se jedná především o selhání ledvin, náhlé vnitřní krvácení z velkých hamartomů v ledvinách či mozku, vzácně i vznik renálního karcinomu. Zvětšující se angiomyolipomy (AML) nebo renální cysty mohou destrukcí renálního parenchymu vést až k renálnímu selhání. U žen ve věku 20 až 40 let může být fatální rovněž postižení plíc lymfangioleiomyomatózou (LAM).

Dědičnost je autozomálně dominantní. Příčinná mutace je v jednom ze dvou tumor-supresorových genů. Gen *TSC1*, lokalizovaný na 9q34, kóduje hamartin, gen *TSC2* je lokalizován na 16p13.3 a kóduje tuberin. Dvě třetiny případů vznikají jako nové mutace. Bylo popsáno přes tisíc mutací (cca 30 % v genu *TSC1* a 70 % v genu *TSC2*). Tuberin reguluje malé G-proteiny (Rap1a, Rab5 a Rheb), dráhu translace, růstu a buněčné proliferace. Hamartin interaguje s rodinou aktin vázajících proteinů (ezrin-radixin-moesin), rovněž reguluje buněčný cyklus interakcí s CDK. Hamartin s tuberinem tvoří heterodimery – společně regulují buněčnou proliferaci.

Extrémní variabilita exprese je částečně dána typem mutace a náhodným výskytem mutace druhé alely tumor-supresoru. Diagnóza je stanovena na základě kombinace typických symptomů.

Podpořeno MZO MOU 2005.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



doc. RNDr. Radek Vrtěl, Ph.D.

Ústav lékařské genetiky a fetální

medicíny

Fakultní nemocnice Olomouc

I. P. Pavlova 6

775 20 Olomouc

e-mail: vrtel@fnol.cz

Uvedená nová kritéria jsou dle autorů E. S. Roach a S. P. Sparagana [57].

Při výskytu lymfangioleiomyomatózy a renálního angiomyolipomu musí být přítomny další TSC znaky pro stanovení TSC diagnózy (oba dohromady považovány za 1 majoritní znak)!

Definitivní diagnóza TSC je dána přítomností

- buď dvou majoritních znaků nebo
- jednoho majoritního a dvou minoritních znaků.

Tab. 1. Indikační kritéria pro TSC.

Majoritní znaky	Umístění	Věk výskytu
faciální angiofibromy a fibrózní plaky čela	hlava	dětství – dospělost
netraumatické unguální a periunguální fibromy	prsty	adolescence – dospělost
hypomelanotické skvrny (tři nebo více)	kůže	od kojení
šagrénové skvrny (névus pojivové tkáně)	kůže	od dětství
kortikální tubery	mozek	od plodu
subependymální noduly (SEN)	mozek	dětství – dospělost
subependymální obrovskobuněčné astrocytomy	mozek	dětství – dospělost
vícečetné sítnicové nodulární hamartomy	oči	od kojení
srdeční rhabdomyom	srdce	od plodu – dětství
lymfangiomyomatóza	plice	adolescence – dospělost
renální angiomyolipom	ledviny	dětství – dospělost
Minoritní znaky		
vícečetné náhodně umístěné jamky zubní skloviny	zuby	
hamartomatózní rektální polypy	rektum	
cysty kostí	kosti	
cerebrální radiální migrační dráhy bílé hmoty	mozek	
fibromy dásní	dásně	
jiné hamartomy	játra, slezina a další orgány	
retinální bezbarvé skvrny	oči	
kožní léze typu „confetti“	kůže	
vícečetné renální cysty	ledviny	

Pravděpodobná diagnóza TSC je dána přítomností:

- jednoho majoritního a jednoho minoritního znaku.

Možná diagnóza TSC je při přítomnosti:

- buď jednoho majoritního nebo
- dvou či více minoritních znaků.

Pozn.: Epileptické záchvaty ani infantilní křeče nově nejsou zahrnovány mezi diagnostická kritéria vzhledem k nespecifičnosti a různorodosti původu.

Kompletní diagnostické vyšetření v případě podezření na TSC zahrnuje [19]

- osobní a rodinnou anamnézu zaměřením na znaky TSC
- kožní vyšetření Woodovou lampou (pro odhalení hypomelanotických skvrn), prohlídka prstů (unguální fibromy), kontrola obličeje (angiofibromy) a úst (dentální jamky a fibromy dásní)
- CT případně MRI vyšetření hlavy (kortikální tubery a SEN)
- EEG, zejména při přítomnosti epilepsie
- ultrazvuk ledvin (AML a cysty)
- echokardiogram v kojeneckém období (rhabdomyom)

- fundoskopie (sítnicové nodulární hamartomy a achromatické skvrny)
- hodnocení chování a neurologického vývoje
- CT hrudi u adultních žen

Indikace k vyšetření genu: Klinické podezření na podkladě výše uvedených symptomů.

Familiární výskyt: Indikováno u příbuzných osob TSC pacientů, kteří mají riziko nosičství mutace TSC genu.

Sporadický výskyt: Vyšetření indikováno u osob v případě, že splňují indikační kritéria dle tab. 1.

Testování je indikováno genetikem po genetickém poradenství a podepsání informovaného souhlasu.

Prediktivní vyšetření je možné i v dětství.

Prenatální diagnostika je možná vazebnou analýzou nebo přímou analýzou v rodině s odhalenou kauzální mutací.

Preimplantační diagnostika je možná v závažných případech ve vybraných pracovištích po konzultaci s klinickým genetikem.

Doporučení ke sledování příbuzných (nosičů v rodinách s prokázanou mutací i příbuzných v rizikových rodinách s neprokázanou mutací).

Prevence

Vyžaduje multidisciplinární tým lékařů: neurolog, oftalmolog, dermatolog, genetik, kardiolog, nefrolog, pulmolog, psychiatr, psycholog aj.

V případech odhalení kauzální mutace, nebo při vyslovení klinické diagnózy TSC je vhodné provést doporučená vyšetření. Doporučena je dispenzární péče **neurologa, nefrologa, oftalmologa, dermatologa, pneumologa**, v neonatálním období a v dětství také péče **kardiologa**.

DNA diagnostika je velmi náročná a ne vždy se podaří příčinnou mutaci odhalit. Pro umožnění vazebné analýzy bývá třeba vyšetřit dle výše uvedených kritérií příbuzné v riziku.

Úpravy preventivního schématu jsou vhodné dle rodinné anamnézy.

Vyšetření, zda má pacient problémy vyžadující pozornost jak při 1. návštěvě, tak při následných kontrolách týkající se:

- epilepsie

- neurologických problémů
- srdečních symptomů
- kožních lézí
- ledvinných komplikací
- plicních problémů
- vývojových a psychologických problémů

Návrh prevence – The Tuberos Sclerosis Consensus Conference, July, 1998

- podrobná osobní anamnéza s ohledem na možné příznaky TS
- kraniální CT/NMR po 1–3 letech u dětí a adolescentů
- renální ultrazvuk každoročně, po půl roce v případě angiomyolipomů do 4 cm
- renální CT/NMR, pokud jsou zjištěny velké nebo četné nádory ledvin
- oční vyšetření ročně
- EKG a echokardiografie u srdečních problémů
- neurologické a vývojové hodnocení při nástupu do školy, dále v případě problémů
- EEG v případě epilepsie
- CT hrudníku v případě plicních problémů

Vzhledem k tomu, že retinální léze způsobují progresivní poruchu vízu vzácně, stačí běžné oční kontroly.

Rutiní kožní kontroly většinou nejsou potřebné. U jedinců, kteří potřebují léčbu, je vhodné sledování specialistou.

Vyšetření u příbuzných v riziku

- genetické vyšetření a rodinná anamnéza
- klinické vyšetření včetně fundoskopie a kožního vyšetření s UV lampou
- CT nebo NMR mozku

Doporučení pro epilepsii

- zhodnocení současných záchvatů
- přezkoumání současné antiepileptické medikace
- v případě potřeby provést EEG

Doporučení pro neurologické problémy

- provést urgentní scan mozku (NMR nebo CT), jestliže příznaky naznačují zvýšený intrakraniální tlak nebo při fokálních neurologických symptomech
- jinak kontrola 1krát za 1–3 roky

Doporučení pro kardiální vyšetření

- novorozenecké EKG
- EKG v případě arytmie, preoperativně nebo v případě nevysvětlitelné ztráty vědomí

Doporučení pro kožní léze

- zvážení léčby faciálních angiofibromů a dalších kožních lézí

Doporučení pro sledování renální choroby

- každoroční kontrola krevního tlaku
- pravidelná kontrola renálních funkcí u dospělých a dětí s PKD
- test renální funkce při přítomnosti angiomyolipomů
- každoroční renální UZ při lézích, nebo je-li to indikováno, jinak pravidelně 1krát za 1–3 roky
- odeslat ke specialistovi při zřetelné hematurii
- odeslat ke specialistovi při zamýšlené léčbě renální léze
- závažné renální léze s nízkým obsahem tuku (dle UZ) je třeba pečlivě vyšetřit odborníkem

Doporučení pro pulmonální problémy

U symptomatických případů respiračních vyšetření včetně:

- spirometrie
- RTG hrudníku
- vysoce rozlišovací CT interval kontroly 6–12 měsíců

Doporučení pro hodnocení vývoje

- při podezření na opoždění vývoje zhodnotit intelektuální a kognitivní profil pro včasné identifikování a řešení problémů (ve věku 2–3 a 7–8 roků)
- kontaktovat specialistu
- pravidelné kontroly s vyšetřením na pervazivní vývojové poruchy minimálně ve věku 2, 4, 7 a 15 let
- zvážit sociální pomoc

Literatura

1. Ahlsén G, Gilberg IC, Lindblom R et al. Tuberos sclerosis in Western Sweden. Arch Neurol 1994; 51: 76–81.
2. Ali JB, Sepp T, Ward S et al. Mutations in the TSC1 gene account for a minority of patients with tuberous sclerosis. J Med Genet 1998; 35: 969–972.
3. Al-Saleem T, Wessner LL, Scheithauer BW et al. Malignant tumors of the kidney, brain, and soft tissues in children and

young adults with the tuberous sclerosis complex. Cancer 1998; 83(10): 2208–2216.

4. Asano E, Chugani DC, Muzik O et al. Multimodality imaging for improved detection of epileptogenic foci in TSC. Neurology 2000; 54: 1976–1984.

5. Astrinidis A, Khare L, Carsillo T et al. Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene TSC2 in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. J Med Genet 2000; 37(1): 55–57.

6. Au KS, Rodriguez JA, Finch J et al. Germ-line mutational analysis of the TSC2 gene in 90 tuberous sclerosis patients. Am J Hum Genet 1998; 62: 286–294.

7. Au KS, Rodriguez JA, Rodriguez E et al. Mutations and polymorphisms in the tuberous sclerosis complex gene on chromosome 16. Hum Mut 1997; 9: 23–29.

8. Au KS, Williams AT, Gambello MJ et al. Molecular genetic basis of tuberous sclerosis complex: from bench to bedside. J Child Neurol 2004; 19(9): 699–709. Review.

9. Au KS, Williams AT, Roach ES et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. Genet Med 2007; 9(2): 88–100.

10. Baron Y, Barkovich AJ. MR imaging of tuberous sclerosis in neonates and young infants. AJNR Am J Neuroradiol 1999; 20: 907–916.

11. Bernstein J. Renal cystic disease in the tuberous sclerosis complex. Pediatr Nephrol 1993; 7: 490–495. Review.

12. Bjornsson J, Short MP, Kwiatkowski DJ et al. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features. Am J Pathol 1996; 149: 1201–1208.

13. Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease – a contiguous gene syndrome. Nature Genet 1994; 8: 328–332.

14. Carbonara C, Longa L, Grosso E et al. 9q34 loss of heterozygosity in a tuberous sclerosis astrocytoma suggests a growth suppressor-like activity also for the TSC1 gene. Hum Mol Genet 1994; 3(10): 1829–1832.

15. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis. Proc Natl Acad Sci U. S. A 2000; 97: 6085–6090.

16. Castro M, Shepherd CW, Gomez MR et al. Pulmonary tuberous sclerosis. Chest 1995; 107: 189–195.

17. Connolly MB, Henderson G, Steinbok P. Tuberous sclerosis complex: a review of the management of epilepsy with emphasis on surgical aspects. Childs Nerv Syst; 22(8): 896–908. Epub 2006 Jun 13. Review.

18. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. Mayo Clin Proc 2000; 75: 591–594.

19. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. N Engl J Med 2006; 355(13): 1345–1356. Review.

20. Crooks DM, Pacheco-Rodriguez G, DeCastro RM et al. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangiomyomatosis. Proc Natl Acad Sci U. S. A 2004; 101(50): 17462–17467.

21. Curatolo P, Porfirio MC, Manzi B et al. Autism in tuberous sclerosis. Eur J Paediatr Neurol 2004; 8(6): 327–332. Review.

22. 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. Am J Hum Genet 2001; 68(1): 64–80.

23. Devlin LA, Shepherd CH, Crawford H et al. Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. Dev Med Child Neurol 2006; 48(6): 495–499.

24. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP et al. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. J Urol 1998; 160(1): 141–145.

25. Franz DN, Leonard J, Tudor C et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2006; 59(3): 490–498.
26. Gomez MR. *Tuberous Sclerosis*. New York: Raven Press 1999.
27. Goncharova EA, Goncharov DA, Lim PN et al. Modulation of cell migration and invasiveness by tumor suppressor TSC2 in lymphangioliomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34(4): 473–480.
28. Goodman M, Lamm SH, Engel A et al. Cortical tuber count: a biomarker indicating neurologic severity of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 1997; 12: 85–90.
29. Harrison JE, O'Callaghan FJ, Hancock E et al. Cognitive deficits in normally intelligent patients with tuberous sclerosis. *Am J Med Genet* 1999; 88: 642–646.
30. Henske EP, Neumann HP, Scheithauer BW et al. Loss of heterozygosity in the tuberous sclerosis (TSC2) region of chromosome band 16p13 occurs in sporadic as well as TSC-associated renal angiomyolipomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 13(4): 295–298.
31. Henske EP, Scheithauer BW, Short MP et al. Allelic loss is frequent in tuberous sclerosis kidney lesions but rare in brain lesions. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 400–406.
32. Henske EP, Wessner LL, Golden J et al. Loss of tuberin in both subependymal giant cell astrocytomas and angiomyolipomas supports a two-hit model for the pathogenesis of tuberous sclerosis tumors. *Am J Pathol* 1997; 151: 1639–1647.
33. Herron J, Darrach R, Quaghebeur G. Intra-cranial manifestations of the neurocutaneous syndromes. *Clin Radiol* 2000; 55(2): 82–98. Review.
34. Hirasaki S, Koide N, Ogawa H et al. Tuberous sclerosis associated with multiple hepatic lipomatous tumors and hemorrhagic renal angiomyolipoma. *Intern Med* 1999; 38: 345–348.
35. Holley DG, Martin GR, Brenner JJ et al. Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published reports. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 516–520.
36. Hosoya M, Naito H, Nihei K. Neurological prognosis correlated with variations over time in the number of subependymal nodules in tuberous sclerosis. *Brain Dev* 1999; 21: 544–547.
37. Hung CC, Su YN, Chien SC et al. Molecular and clinical analyses of 84 patients with tuberous sclerosis complex. *BMC Med Genet* 2006; 7: 72.
38. Hunt A, Lindenbaum RH. Tuberous sclerosis: A new estimate of prevalence within the Oxford region. *J Med Genet* 1984; 21: 272–277.
39. Jambaque I, Cusmai R, Curatolo P et al. Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis in relation to epilepsy and MRI findings. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 698–705.
40. Jones AC, Daniells CE, Snell RG et al. Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between TSC1 and TSC2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 2155–2161.
41. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2 and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999; 64(5): 1305–1315. Review.
42. Jozwiak J, Jozwiak S. Giant cells: contradiction to two-hit model of tuber formation? *Cell Mol Neurobiol* 2007; 27(2): 251–261.
43. Jozwiak S, Kotulska K, Kasprzyk-Obara J et al. Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatrics* 2006; 118(4): e1146–e1151.
44. Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK et al. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998; 37: 911–917.
45. Karbowniczek M, Yu J, Henske EP. Renal angiomyolipomas from patients with sporadic lymphangiomyomatosis contain both neoplastic and non-neoplastic vascular structures. *Am J Pathol* 2003; 162(2): 491–500.
46. Knudson AGJ. Mutation and cancer; statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1971; 68: 820–823.
47. Krymskaya VP. Tumour suppressors hamartin and tuberin: intracellular signalling. *Cell Signal* 2003; 15(8): 729–739. Review.
48. Kwiatkowska J, Jozwiak S, Hall F et al. Comprehensive mutational analysis of the TSC1 gene: observations on frequency of mutation, associated features, and nonpenetrance. *Ann Hum Genet* 1998; 62: 277–285.
49. Kwiatkowski DJ. Tuberous sclerosis: from tubers to mTOR. *Ann Hum Genet* 2003; 67(Pt 1): 87–96. Review.
50. Lindor NM, Greene M, for the Mayo Familial Cancer Program. The concise handbook of family cancer syndromes. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1039–1071.
51. Mitchell AL, Parisi MA, Sybert VP. Effects of pregnancy on the renal and pulmonary manifestations in women with tuberous sclerosis complex. *Genet Med* 2003; 5(3): 154–160.
52. Moss J, Avila NA, Barnes PM et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioliomyomatosis (lam) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 669–671.
53. Niida Y, Stemmer-Rachamimov AO, Logrip M et al. Survey of somatic mutations in tuberous sclerosis complex (TSC) hamartomas suggests different genetic mechanisms for pathogenesis of TSC lesions. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 493–503.
54. Nir A, Tajik AJ, Freeman WK et al. Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma. *Am J Cardiol* 1995; 76: 419–421.
55. Osborne JP, Jones AC, Burley MW et al. Non-penetrance in tuberous sclerosis. *Research Letters. Lancet* 2000; 355: 1698–1698.
56. Patel U, Simpson E, Kingswood JC et al. Tuberous sclerosis complex: analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal-fat-containing angiomyolipoma. *Clin Radiol* 2005; 60(6): 665–673.
57. Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19: 643–649.
58. Rosner M, Freilinger A, Hengstschlager M. Proteins interacting with the tuberous sclerosis gene products. *Amino Acids* 2004; 27: 119–128.
59. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(4): 420–423.
60. Sampson JR, Jones A, Maheshwar M et al. Excess of TSC2 over TSC1 mutations in tuberous sclerosis and evidence for phenotype difference. *Eur J Hum Genet* 1998; 6(Suppl 1): 61.
61. Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JBP et al. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the West of Scotland. *J Med Genet* 1989; 26: 28–31.
62. Sancak O, Nellist M, Goebloed M et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 731–741.
63. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT et al. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 792–796.
64. Smalley SL, Burger F, Smith M. Phenotypic variation of tuberous sclerosis in a single extended kindred. *J Med Genet* 1994; 31: 761–765.
65. Smalley SL. Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 407–414. Review.
66. Smolarek TA, Wessner LL, McCormackm FX et al. Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998; 62(4): 810–815.
67. Suzuki K, Ogura T, Yokose T et al. Loss of heterozygosity in the tuberous sclerosis gene associated regions in adenocarcinoma of the lung accompanied by multiple atypical adenomatous hyperplasia. *Int J Cancer* 1998; 79: 384–389.
68. The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium: Identification and Characterization of the Tuberous Sclerosis Gene on Chromosome 16. *Cell* 1993; 75: 1305–1315.
69. Torres OA, Roach ES, Delgado MR et al. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis. *J Child Neurol* 1998; 13(4): 173–177.
70. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997; 277: 805–808.
71. Verhaaren HA, Vanakker O, De Wolf D et al. Left ventricular outflow obstruction in rhabdomyoma of infancy: meta-analysis of the literature. *J Pediatr* 2003; 143(2): 258–263.
72. Verhoef S, Bakker L, Tempelaars AM et al. High rate of mosaicism in tuberous sclerosis complex. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1632–1637.
73. Verhoef S, Vrtel R, van Essen T et al. Somatic mosaicism and clinical variation in tuberous sclerosis complex. *Lancet* 1995; 345: 202.
74. Webb DW, Clarke A, Fryer A et al. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol* 1996; 135: 1–5.
75. Webb DW, Thomas RD, Osborne JP. Cardiac rhabdomyomas and their association with tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1993; 68: 367–370.
76. Wienecke R, Fackler I, Linsenmaier U et al. Antitumoral activity of rapamycin in renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(3): e27–e29.
77. Yates JRW. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 1065–1073.
78. Yu J, Astrinidis A, Henske EP. Chromosome 16 loss of heterozygosity in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(8 Pt 1): 1537–1540.
79. Zaroff CM, Devinsky O, Miles D, Barr WB. Cognitive and behavioral correlates of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19(11): 847–852.
80. Zimmerhackl LB, Rehm M, Kaufmehl K et al. Renal involvement in tuberous sclerosis complex: a retrospective survey. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 451–457.