

Tuberosklerozlu 19 olgunun geriye dönük olarak değerlendirilmesi

The retrospective evaluation of nineteen cases of tuberous sclerosis

Faruk İncecik¹, Özlem Hergüner², Kenan Özcan³, Akir Altunbaşak⁴

Amaç: Tuberoskleroz tanısı koyulan olgularımızın klinik ve laboratuvar bulgularını geriye dönük olarak gözden geçirmek ve literatür ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'nde tetkik edilerek tuberoskleroz tanısı koyulan 19 olgunun klinik ve laboratuvar özellikleri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 14'ü (%73,7) erkek ve 5'i (%26,3) kız idi. Onyediy olgu (%89,4) konvülsiyon geçirme nedeni ile, iki olgu (%10,6) ise vücudundaki lekeler nedeniyle başvurmuştu. Ciltte hipopigmente lezyonlar hastaların hepsinde saptandı. Bilgisayarlı beyin tomografisinde en sık saptanan bulgu periventriküler subependimal nodüller (%89,4) idi. Merkezi sinir sistemi ve cilt bulguları yanında, dört olguda (%21,1) kalp, iki olguda (%10,5) böbrek ve iki olguda (%10,5) göz tutulumu vardı.

Çıkarımlar: Literatürlerle uyumlu olarak konvülsiyon, hipopigmente deri lezyonu, zekâ-motor geriliği ve beyin görüntülemesinde subependimal nodüller en sık görülen belirti ve bulgular olarak dikkat çekti.

Anahtar kelimeler: komplikasyon, tuberoskleroz

Aim: The aim of this study is to evaluate the clinical and laboratory data of cases with tuberous sclerosis retrospectively and to correlate the findings with literature.

Material and Method: Nineteen cases diagnosed as tuberous sclerosis at Medical Faculty of Cukurova University were evaluated retrospectively with their clinical and laboratory findings.

Results: Fourteen of the cases (73.7%) were males and the remainings five were females (26.3%). Nineteen cases (89.4%) were admitted with convulsions and two were admitted with skin lesions. All of the patients had hypopigmented skin lesions. The most common findings recorded at cerebral computerized tomography were periventricular subependimal nodules (89.4%). Beside central nervous system and skin findings, four patients with heart (21.1%), two with kidney, also two with eye involvement were detected.

Conclusions: It was found that convulsions, motor mental retardation, hypomelanotic macules and subependimal nodules at cerebral computerized tomography were the most common signs and symptoms.

Key words: complication, tuberous sclerosis.

¹ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,

³ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

⁴ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Nöroloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Faruk İncecik, Toros mah. Barı Manço Bulvarı Gökçenbay-2 sitesi, B blok, Kat:8 D:16, Seyhan/ Adana.

Tel: 0532 344 23 77

e-mail:fincecik@yahoo.com

Alındığı tarih: 06. 04. 2006, kabul tarihi: 10. 08 . 2006

Giriş

Tuberoskleroz, beyin, retina, böbrekler, kalp, deri ve akciğer gibi bir çok sistemi etkileyen “nörokütanöz” bir hastalıktır. İlk kez Bourneville (1) tarafından 1880 yılında tanımlanmış olup, zeka geriliği, konvülsiyon ve adenoma sebaceumdan oluşan tanı üçlüsü ile belirgindir. Otozomal baskın (dominan) geçiş gösteren ve kendiliğinden mutasyon oranı yüksek olan tuberosklerozda, pek çok sistemde hamartomlar görülmekte olup, beyin, deri, retina, kemik, kalp, akciğer ve böbrek ise en sık tutulan organlardır. Klinik olarak dirençli epilepsi, zeka geriliği, davranış sorunları ve deri lezyonları ile seyrederek (2,3).

Bu çalışmada tuberosklerozlu olgularımızın klinik ve laboratuvar bulgularını geriye dönük olarak gözden geçirerek literatür ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne 1990-2003 yılları arasında başvuran ve tetkik edilerek tuberoskleroz tanısı konan 19 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cins, konvülsiyon başlama yaşı, aile öyküsü, nörolojik ve sistemik muayeneleri, iki nöbet arası elektroensefalogramları (EEG), bilgisayarlı beyin tomografileri (BBT), karın ultrasonografileri, elektrokardiogramları (EKG), ekokardiogramları (EKO) ve göz bulguları değerlendirildi. Tuberoskleroz tanısı, klinik ve görüntüleme bulgularına dayanılarak koyuldu.

Nöbet tiplerinin belirlenmesi, ailenin verdiği nöbet tanımı ve EEG bulgularına dayanılarak, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneğinin (ILAE) sınıflamasına göre yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 14'ü (%73,7) erkek ve 5'i (%26,3) kız idi. Hastaların ortalama başvuru yaşı 31,2141,18 ay (3-156 ay) olup, dokuz olgu (%47,3) ilk bir yaş içinde tuberoskleroz tanısı almıştı.

Olguların en sık bavyuru nedeni konvülsiyon idi. On yedi olgu (%89,4) konvülsiyon geçirme nedeni ile başvururken, iki olgu (%10,6) vücudundaki lekeler nedeni ile başvurmuştu. Nöbet geçiren 17 olgunun üçünde (%17,6) infantil spazm, 14'ünde (%82,4) diğer nöbet tipleri saptandı. On üç olguda (%68,4) çeşitli derecelerde zekâ geriliği gözlemlendi. Üç olguda (%15,7) ailede de tuberoskleroz saptandı. Yedi olguda

(%36,8) akraba evliliği mevcuttu. Hastalığın diğer bulguları arasında, ciltte hipopigmente lezyonlar hastaların hepsinde vardı. Dokuz olguda (%47,3) adenoma sebaceum, üç olguda (%15,7) “shagreen” lekesi ve bir olguda (%5,2) mikrosefali saptandı. Bilgisayarlı beyin tomografisinde en sık saptanan bulgu periventriküler subependimal nodüller (%89,4) idi. Sekiz olguda (%42,1) kortikal tuberler, üç olguda (%15,7) beyinde hamartomatöz kitle ve iki (%10,5) olguda şüpheli dev hücreli astrositom saptandı. Merkezi sinir sistemi ve cilt bulguları yanında, dört olguda (%21,1) kalp, iki olguda (%10,5) böbrek ve iki olguda (%10,5) göz tutulumu vardı. Kalp tutulumu olarak dört olguda rabdomiyom, böbrek tutulumu olarak bir olguda anjiyomiyolipom ve bir olguda böbrek kisti saptanırken, göz tutulumu olarak iki olguda retinal astrositik hamartom saptandı.

Tablo 1: Tuberosklerozlu olguların organ tutulumları

Tutulmuş organ	Olgu sayısı
Deri	
Hipopigmente lezyon	19
Adenoma sebaceum	9
“Shagreen” lekesi	3
Göz	
Astrositik hamartom	2
Beyin	
Subependimal nodül	17
Kortikal tuber	8
Hamartom	3
Dev hücreli astrositom	2
Böbrek	
Anjiyomiyolipom	1
Böbrek kisti	1
Kalp	
Rabdomiyom	4

Tartışma

Tuberosklerozun kliniği hastanın yaşına, organ tutulumuna ve organ tutulumunun derecesine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Yaygınlığı yaklaşık 6 000-12 000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (3,4). Ortalama tanı yaşı beş yaştır. Tuberoskleroz hastalığında en sık görülen nörolojik sorun konvülsiyon ve zekâ geriliğidir (2,3). Konvülsiyonlar, en sık başvuru nedeni olup, çeşitli ve sıklıkla da yaşamın ilk yılı içerisinde başlamaktadırlar. Genel olarak görülen nöbet tipi kısmi ve infantil spazm nöbetleridir. Infantil spazmın literatürde %20-25 oranında görüldüğü bildirilmektedir (7). Çalışmamızda 17 olgunun (%89,4) başvuru nedeni nöbetlerdi. Nöbet geçiren olgularımızın,

literatürle uyumlu olacak şekilde 12'sinde (%70,6) nöbetler ilk bir yıl içinde başlamıştı ve infantil spazm görülme oranı da %17,6 idi.

Tuberosklerozda zekâ gelişimi çoğunlukla etkilenmekte ve zekâ geriliği %50 oranında bildirilmektedir (3,8). Zekâ geriliği olan olgularda konvülsiyon görülme sıklığı yüksektir. Ayrıca nöbeti erken yaşlarda başlayanlarda nöbet kontrolü ve seyirin kötü olduğu bilinmektedir (5). Çalışmamızda 13 olguda (%68,4) zekâ geriliği saptadık. Olgularımızın yaklaşık yarısı ilk yaş içinde tanı almıştı ve bunların çoğunda gelişim yakınması konvülsiyonlardı. Bu durum daha önceki literatür bilgileriyle uyum göstermekteydi.

Tuberosklerozda cilt bulguları sık olarak görülmektedir. En önemli cilt bulgusu hipopigmente deri lezyonlarıdır. Bu lezyonlar oval ya da yaprak şeklinde, değişik boyutlarda olup, en sık gövde ve ekstremitelerde görülür. Genel olarak lezyonlar doğumda var olup, yaşamın ilk yıllarında belirgin hale gelirler (4,9). Çalışmamızda tüm olgularımızda hipopigmente deri lezyonları vardı, sadece iki olgumuz bu lezyonların araştırılması için başvurmuştu.

Tuberosklerozda deri lezyonları arasında görülen adenoma sebaceum, pembe veya kırmızı papüller şeklinde, kelebek tarzında, burun üzerinde dağılım gösteren anjiyofibrom özelliğinde lezyonlardır. Doğumda nadiren görülür, genel olarak 1-4 yaş arasında gelişirler. İki yaşında olguların 1/3'ünde, daha büyük çocuklarda ise olguların 1/2'sinde görüldüğü bildirilmiştir (7,10). Çalışmamızda, literatürde bildirilen oranlarla uyumlu olacak şekilde dokuz olguda (%47,3) adenoma sebaceum saptadık.

“Shagreen” lekeleri tuberosklerozda daha nadir olarak görülür. Bu lezyonlar genellikle lumbo-sakral veya gluteal bölgede bulunur. Fibromlar, anjiyomlar ve “café au lait” lekelerinin birlikteliğinden oluşur (10). Biz de üç olgumuzda (%15,7) shagreen lekelerinin varlığını saptadık.

Tuberosklerozda, beynin görüntülenmesindeki subependimal nodüller, tüberler ve dev hücreli astrositomlar tanıda önemli bulgular arasında yer alır. Subependimal nodüller, yan ventriküllerin yüzeyinden kaynaklanan büyük sıradışı astrositlerden oluşur. Literatürde subependimal nodüllerin %50 oranında görüldüğünü bildiren yayınlar bulunmasına rağmen (11), Baron ve ark. (8) bu oranı %100 olarak bildirmişlerdir. Biz de olgularımızın %89,4'ünde subependimal nodül saptadık. Tuberosklerozda görülen kortikal tüberlerde beynin kortikal yapısı bozulmuştur ve bu bölgelerde görüntüleme kolaylıkla görülebilen kalsifikasyonlar gelişir.

Kortikal tüberlerin varlığı literatürde %90 oranında bildirilmiştir (8,12). Biz de çalışmamızda sekiz olgumuzda (%42,1) kortikal tüber saptadık. Dev hücreli astrositomlar ise literatürde %17-20 oranında bildirilmiştir (8,12,13). Bizim serimizde bu oran %10,5 idi. Hastaların izlemleri devam ettikçe tümörlü olgu sayımız artabilir.

Tuberosklerozun, kalpte en sık rastlanan bulgusu rabdomyomlar olup, çalışmalarda %50-80 oranında bildirilmektedir (8,14). Rabdomyomlarda saptanan klinik ve hemodinamik bulguların tümörün sayısına, yerleşim yerine ve tümörün boyutlarına bağlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hastalar bulgusuz olabildiği gibi, ağır kalp yetersizliği veya ileti yollarına bası nedeniyle aritmi bulgularıyla da gelebilirler (15). Olgularımızda saptanan rabdomyomlar küçük olduğu için herhangi bir darlık veya yetersizlik oluşturmuyordu. Ayrıca rabdomyomlarla birlikte Wolf-Parkinson-White sendromu, supraventriküler taşikardi (SVT), atriyoventriküler bloklar, “sinitüs nodu disfonksiyonu” ve ventriküler taşikardiler de bildirilmiştir (16,17). Olgularımızın EKG incelemelerinde aritmi bulgularına rastlanılmadı. Tuberosklerozla ilgili çeşitli çalışmalarda erken dönemde görülen ölümlerin kalp tutulumuna bağlı olarak geliştiği bildirilmiştir (18). Hastanın yaşı ilerledikçe tümörün büyüklüğü giderek azalabilir (19).

Tuberosklerozun başlıca kalp bulgusu olan rabdomyomlar, yenidoğan döneminde tuberosklerozun diğer klinik bulguları olmasa bile hastalığın tanınmasını sağlayabilmektedir. Bir çok sistemi etkileyen tuberoskleroz, özellikle yenidoğan döneminde çeşitli nedenlerle yapılan EKO çalışmalarında rabdomyomların görülmesiyle tesadüfen erken dönemde tanınabilmektedir (19).

Tuberosklerozda, en sık görülen böbrek lezyonları, anjiyomiyolipomlar ve böbrek kistleridir. Ancak böbrek karsinomları da oluşabilir. Anjiyomiyolipomlar, hastaların yaklaşık olarak %50-80'ninde görülür. Fakat böbrek kistlerinin sıklığı tam olarak bilinmemektedir (20,21). Böbrek lezyonları, genelde bulgusuz olup, lezyonun derecesine bağlı olarak bulgu verebilirler (22). Böbrek toplayıcı sisteminin kısmi darlığı, idrar yolu enfeksiyonu, nefrolitiazis ve kendiliğinden kanamalar en sık görülen komplikasyonlardır. Hastaların %20'sinde hemorajik şok da görülebilir (22,23). Nadiren son dönem böbrek yetersizliği gelişebilir (22). Böbrek tutulumu olan iki olgumuzdan birisi ağrı ve makroskobik hematüri yakınması ile başvurmuştu. İdrar kültüründe üreme olmadı ve piyelonefrit bulguları

saptanmadı. Böbrek ultrasonunda sağ böbrek parankimi içinde alt uçta yerleşmiş anjiyomiyolipom saptandı. Sol böbrek normaldi. Tümör genel olarak iyi huyludur, fakat böbrek karsinomu da gelişebilir. Diğer olgumuzda ise tarama sırasında tek taraflı böbrek kisti saptandı. Ancak hiçbir bulgusu yoktu. Anjiyomiyolipomların sıklığı yaşla birlikte artış gösterir. Fakat böbrek kistlerinde böyle bir ilişki yoktur (23,24). Tuberosklerozlu çocuklar düzenli olarak böbrek incelemesinden geçirilmelidir. Böbrek ultrasonografisi ergenlikten önce her iki veya üç yılda, ergenlikten sonra ise her yıl yapılmalıdır .

Böbrek bulguları genel olarak 10 yaşından sonra görülür. Bir çalışmada böbrek lezyonlarının iki ile 54 yaş arasında görülebildiği saptanmış ve bunların çoğunun anjiyomiyolipom olduğu belirlenmiştir (23). Böbrek tutulumu olan olgularımızdan anjiyomiyolipom saptanan olgumuz dokuz yaşında iken böbrek kisti saptanan olgumuz 12 yaşında idi. Tuberosklerozlu hastalarda retinal tümörler, iriste pigment değişiklikleri ve kolobomlar gibi göze ait bulgular görülebilir. Retinal tutulum ilk defa 1921 yılında Van der Hoeve (25) tarafından tanımlanmıştır. Böbrek tümörlerin (astroitik hamartomlar) yaygınlığının daha önceden yapılan çalışmalarda %3-100 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilirken (26,27), Mayo kliniğinin yaptığı bir çalışmada bu oran %49 olarak bildirilmiştir (28). Rowley ve ark. (29) 100 olguluk serisinde 44 olguda retinal hamartom saptanmıştır (29). Ayrıca yaşla, retinal hamartomlar arasında bir ilişki olmadığı da bildirilmiştir (29). Çalışmamızda olgularımızdan ikisinde (%10,5) retinal astroitik hamartom saptadık. Diğer çalışmalardan daha az olarak saptanması, hastaların düzenli göz incelemelerinin zaman zaman aksaması nedeniyle olabilir.

Tuberoskleroz ile ilgili kromozom çalışmalarında, iki gen saptanmıştır. Bunlardan TSC1 geninin 9. kromozomda (9q 34.3-hamartin), TSC2 geninin ise 16. kromozomda (16p13.3-tuberin) olduğu belirlenmiştir (30-31). Tuberin geni GTP'az aktive protein, ribozomal SK1 kinaz ve 3-kinazı etkinleştirir (32). Tuberin geni hücre çoğalması ve değişiminden sorumludur ve bu gen bozukluğu sonucu vücudun her yerinde hamartomlar izlenir. Özellikle fetal jerminal matriks içinde yer alan kök hücrelerdeki sıradışı gen geçişi sonucu bu kök hücrelerden olacak normal gelişim, değişim ve göç olmayacağından subependimal alanda dağınık doku ve kortekse kadar olan bölgede çizgisel veya nodüler örnekte displastik lezyonlar izlenir.

Otozomal baskın geçiş gösteren tuberosklerozda, olguların 3/4'ünde aile öyküsü saptanmayabilir (30). Sunduğumuz çalışmada %15 oranında ailede tuberoskleroz varlığını saptadık. Yüksek geçirgenliğe sahip olup, fenotipik özelliklerin ortaya çıkışı çok değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle, tuberoskleroz tanısı konduğunda mutlaka aile taraması yapılmalıdır. Bu tarama özellikle, deri bulgularına yönelik fizik muayene, göz dibi muayenesi, BBT veya beynin manyetik rezonans görüntülemesi ve karın ultrasonografisini içermelidir. Tuberoskleroz tanısının konulması, genetik danışma verilmesi ve yeni ortaya çıkacak olguların önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, tuberosklerozlu olgularımızda, literatürler uyumlu olarak en sık konvülsiyon, hipopigmente deri lezyonu ve zekâ-motor geriliği saptadık. Beynin görüntülemesinde ise en sık subependimal nodüller görülmekteydi. Bunun yanında böbrek, kalp, göz gibi diğer sistemlere ait bulgular da görülebilmekte ve bunlar bazen hayatı tehdit edecek komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu bulguların bir kısmı yaşla beraber ortaya çıkabileceği için, tanı sırasındaki incelemelerin belirli aralıklarla yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Bourneville DM. Sclerose tubereuse der circonvolutions cerebrales: idiotie et epilepsie hemiplegique. Arch Neurol 1880; 1: 81-91.
2. Roach ES, Smith M, Huttenlocher P, Bhat M, Alcorn D, Hawley L. Diagnostic criteria, tuberous sclerosis complex: report of the diagnostic criteria committee of the national tuberous sclerosis association. J Child Neurol 1992; 7: 221-4.
3. Fryer AE, Osborne JP. Tuberous sclerosis a clinical appraisal. Paediatric reviews and communications 1987; 1: 239-55.
4. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. Ann N Y Acad Sci 1991; 615: 125-7.
5. Shepherd CW, Houser OW, Gomez MR. MR findings in tuberous sclerosis complex and correlation with seizure development and mental impairment. Am J Neuroradiol 1995; 16: 149-55.
6. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. Dev Med Child Neurol 1996; 38: 146-55.
7. Pampiglione G, Moynihan EJ. The tuberous sclerosis syndrome: clinical and EEG studies in 100 children. J Neurol Neurosurg

- Psychiatr 1976; 39: 666.
8. Baron Y, Barkovich J. MR Imaging of tuberous sclerosis in neonates and young infants. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 907-16.
 9. Fitzpatrick TB. History and significance of white macules, earliest visible sign of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991; 615: 26.
 10. Reed WB, Nickel WR, Campion G. Internal manifestations of tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 1963; 87: 715.
 11. Roach ES, Williams DP, Laster DW. Magnetic resonance imaging in tuberous sclerosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 301.
 12. Braffman BH, Bilaniuk LT, Naidich TP, et al. MR imaging of tuberous sclerosis: pathogenesis of this phakomatosis, use of gadopentetate dimeglumine, and literature review. *Radiology* 1992; 183: 227-38.
 13. Menor F, Marti-Bonmati L, Mulas F, Poyatos C, Cortina H. Neuroimaging in tuberous sclerosis: a clinicoradiological evaluation in pediatric patients. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 485-9.
 14. Quek SC, Yip W, Quek ST, Chang SK, Wong ML, Low PS. Cardiac manifestation in tuberous sclerosis: a 10-year review. *J Pediatr Child Health* 1998; 34: 283-7.
 15. Distefano G, Sciacca P, Mattia C, Tornambere G. Cardiac involvement in tuberous sclerosis in the first months of life: physiopathologic and clinical aspects of cardiac rhabdomyoma. *Pediatr Med Chir* 1998; 20: 29-32.
 16. O'Callaghan FJ, Clerke AC, Joffe H. Tuberous sclerosis complex and Wolf-White syndrome. *Arch Dis Child* 1998; 78: 159-62.
 17. Bosi G, Lintermans JP, Pellegrino PA, Svaluto-Moreolo G, Vliers A. The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis. *Acta Paediatr* 1996; 85: 928-31.
 18. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 792-6.
 19. Marx GR. Cardiac tumors. In: Emmanouilides G, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP (eds). *Heart Disease in infants, Children and Adolescent*. 5th. ed. Vol II. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 1774-6.
 20. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 1998; 160: 141-5.
 21. Bernstein J. Renal cystic disease in the tuberous sclerosis complex. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 490-5.
 22. Pode D, Meretik S, Shapiro A, Caine M. Diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *Urology* 1985; 25: 461-7.
 23. Stillwell TJ, Gomez MR, Kelasis P. Renal lesions in tuberous sclerosis. *J Urol* 1987; 138: 477- 81.
 24. Narla LD, Slovis TL, Watts FB, Nigro M. The renal lesions of tuberous sclerosis (cyst and angiomyolipoma) screening with sonography and computerized tomography. *Pediatr Radiol* 1998; 18: 205-9.
 25. Van der Hoeve J. Augengeschwultse bei der tuberösen Himsklerose (Bourneville). *Albrecht von Graefes Arch Klin Ophthalmol* 1921; 105: 880-98.
 26. Critchley M, Earl CJ. Tuberous sclerosis and allied conditions. *Brain* 1932; 55: 311-46.
 27. Shelton RW. The incidence of ocular lesions in tuberous sclerosis. *Ann Ophthalmol* 1975; 7: 771-4.
 28. Robertson DM. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991; 615: 17-25.
 29. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 420-3.
 30. European chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene 16. *Cell* 1993; 75: 1305-15.
 31. Fryer AE, Connor JM, Povey S, et al. Evidence that gene for tuberous sclerosis in chromosome 9. *Lancet* 1987; 1: 659-66.
 32. Tee AR, Manning BD, Roux PP, Cantley LC, Blenis J. 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: 1259-68.