

# TUBEROZ SKLEROZ KOMPLEKSİ\*

**Sibel BENLİ, Ufuk CAN, Deniz SEÇKİN,  
Hakan CANER, Nur ALTINÖRS, Mehmet COŞKUN**

**Background and Observation.-** Tuberous sclerosis complex is a hamartomatosis which mainly effects central nervous system, skin, kidney, liver and heart. The predominant neurologic manifestations are seizure and mental retardation. A 39-year-old female patient with late onset seizure and typical skin findings and her sons are presented and this clinical entity 13 reviewed with are emphasis on the importance of systemic family screening.

**Benli S, Can U, Seçkin D, Caner H, Altınörs N, Coşkun M. Tuberous sclerosis complex. Cerrahpaşa J Med 1998; 29 (4): 198-202.**

## GİRİŞ ▲

Tuberoz skleroz; başlıca mental retardasyon, epilepsi ve adenoma sebaceum triadı ile karakterize ailesel bir multisistem hastalıktır.

İlk kez 1862'de Von Recklinghausen tarafından bir bebeğin otopsi bulguları, beyinde sklerotik alanlar ve kalpte tümör ile tarif edilmiştir. Bourneville ise, 1880'de tuberoz skleroz terimini, hastalığı ilk kez ayrı bir sendrom olarak tanımlayarak kullanmıştır.<sup>7</sup> Bu ilk tanımlamalar, doğruluğunu korumakla birlikte yaygın sistem tutulumları nedeniyle, artık tuberoz sklerozis kompleksi (TSK) tercih edilmektedir.<sup>5</sup>

TSK, başlıca santral sinir sistemi, deri, retina, böbrek ve kalbi tutan bir hamartomatozistir. Akciğerler, gastrointestinal sistem, dalak; lenf nodları, gonadlar, endokrin bezler (tiroid, paratiroid, böbreküstü bezleri) ve kemik ve daha az oranda etkilenebilir.<sup>5,9</sup> Otozomal dominant geçişli bu hastalıkta, olguların 3/4'ünde aile hikayesi alınmayabilir.<sup>7</sup>

TSK'nin antemortem tanısı için, bu sistem tutulumlarına bağlı klinik ve nöroradyolojik bulgulara dayalı bazı kriterler belirlenmiştir. Bu kriterlere göre TSK tanısı için şunlar gereklidir: 1) En az iki karakteristik lezyon varlığı (iki beyin, deri, retina hamartomu gibi), 2) İki farklı organda en az bir karakteristik hamartom varlığı veya, 3) 1. derece akrabalarından birinde kesin hastalık varken, tek bir organ tutulumu olması.

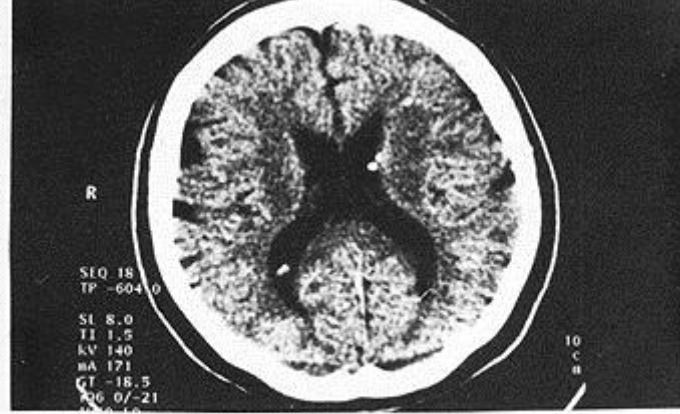
TSK'inde en sık nörolojik bulgu nöbettir.<sup>5</sup> Hastaların %75'inde ilk başlangıç belirtisi olarak nöbet görüldüğü bildirilmiştir.<sup>11</sup> Bu çalışmada, geç nöbetle ilk kez başvuran, tanı koydurucu deri ve nöroradyolojik bulgulara sahip bir olgu ve ailesi sunulmuş ve TSK ile ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

## OLGULAR ▲

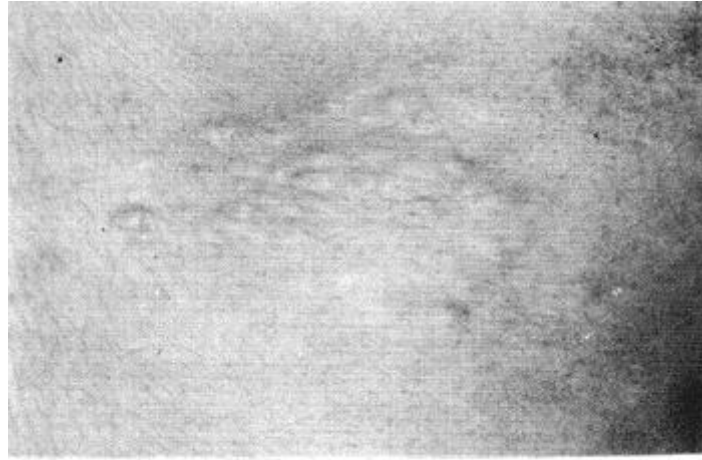
### **Olgu 1:**

39 yaşında bayan hasta, aynı gün içinde tekrarlayan jeneralize tonik-klonik nöbetler nedeniyle hastaneye başvurdu. Acil serviste ve yatışının takiben iki benzer nöbet daha geçiren hastanın nörolojik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Yapılan laboratuvar çalışmalarında tam kan, biyokimya sonuçları normal sınırlarda idi.

Çekilen BBT'de her iki lateral ventrikülde, sol foramen Monro düzeyinde subependimal yerleşimli, sol frontal lobda ise subkortikal beyaz cevher yerleşimli multipl sayıda nodüler kalsifikasyonlar saptandı (Şekil 1). Hastanın ayrıntılı dermatolojik incelemesinde sağ lumbosakral bölgede ve sakral bölgede cilt renginde veya sarı renkli, grup halinde papülonodüler lezyonlar, bacak, kol ve sırta az sayıda ortalama 1x1 cm boyutlarında hipopigmente konfeti tarzında maküller (Shagreen Patch) ve sağ ayak 2. parmakta periungual fibrom bulundu (Şekil 2). Adenoma sebaceum ve "café au lait" lekeleri yoktu. Hastaya tuberoz skleroz tanısı kondu. Gözdibi muayenesi; kemik grafileri ve sistem taraması amacıyla yapılan abdominal ultrasonografi de normal olarak değerlendirildi. Ekokardiyografide ise, sol ventrikül diastolik disfonksiyon ve sol ventrikül papiller adalelerde hipertrofi ve kalsifikasyon saptandı. Antikonvülzan tedavi ile (difenilhidantoin 300 mg/gün) izleminde nöbet olmadı. Hastanın soygeçmişinde özellik yoktu. Eşiyle akrabalığı olmayan hastanın 3 çocuğuna ayrıntılı fizik inceleme ve gerekli laboratuvar tetkikleri yapıldı, ikisinde hastalık saptandı.



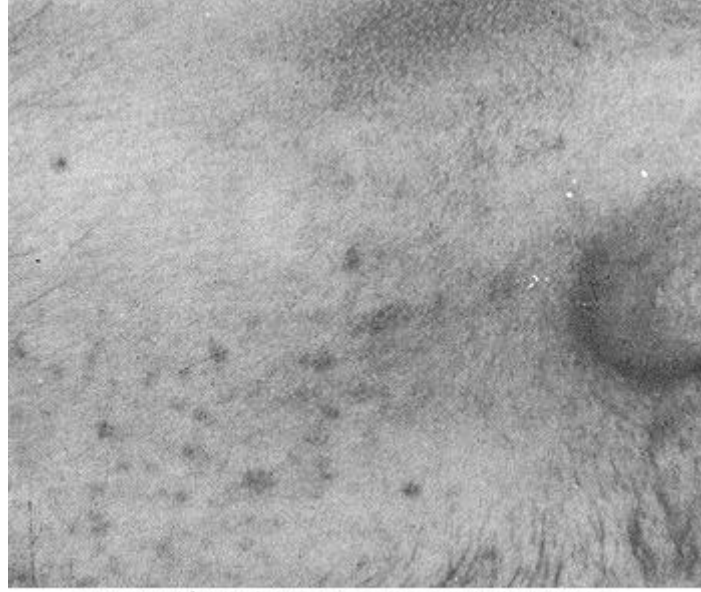
Şekil 1. Olgu-1'e ait BBT. Her iki lateral ventrikülde, subependimal ve sol frontalde beyaz cevherde subkortikal yerleşim gösteren nodüler kalsifikasyonlar izleniyor.



Şekil 2. (Olgu-1) Lumbosakral bölgede "Shagreen Patch".

## Olgu 2:

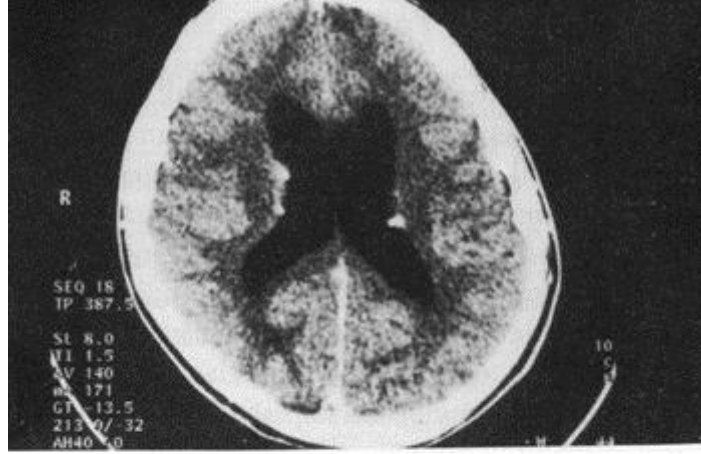
17 yaşında erkek hasta idi. Tuberoz sklerozlu anne çocuğu olarak araştırıldı. Öyküsünden, son 1 yıldır zaman zaman baş ağrısı olduğu ve son bir aydır yürürken dengesizliği olduğu öğrenildi. Özgeçmişinden 7 ve 9 aylık iken bir kaç kez ateşli ve ateşsiz nöbet geçirdiği ancak daha sonra hiç tekrarlamadığı, 3 yıl kadar önce sırtında çıkan şişliklerden birini büyümesi üzerine lokal anestezi ile alındığı ancak patolojik olarak değerlendirilmesinin yapılmadığı anlaşıldı. Fizik muayenesinde yüzde adenoma sebaceum, sağ lumbosakral bölgede sarı, cilt renginde papülonodüler lezyonlar, sırtında değişik büyüklükte 1-2 cm çapında mobil, sert ve/veya yumuşak kıvamlı multipl nodül (fibrom ve lipom ?) ve sağ ayak başparmağında periungual fibrom saptandı (Şekil 3).



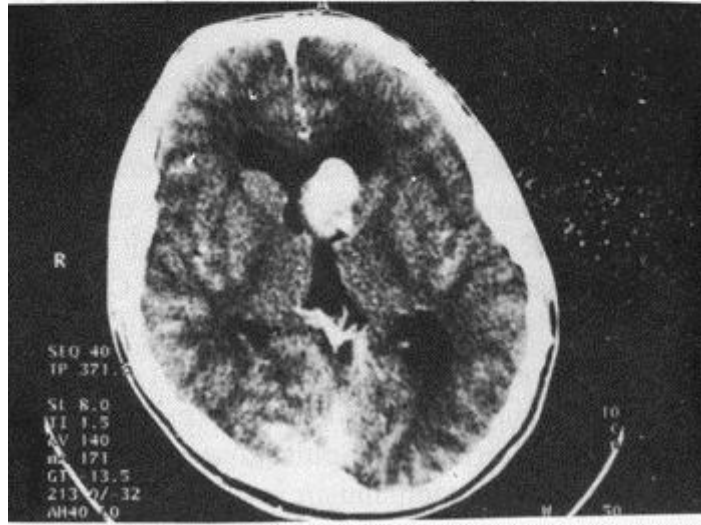
Şekil 3. (Olgu 2) Yüzde adenoma sebaceum.

Nörolojik muayenesinde, bilateral papil ödem ve ataksi bulundu. Tam kan ve biyokimya tetkikleri normaldi. Yapılan BBT'de sağ foramen Monro düzeyinde her iki lateral ventrikül korpusu düzeyinde ve sağ frontal hornunda subependimol nodüler kalsifikasyonlar yanı sıra, solda foramen Monro düzeyinde lateral ventrikül içine ve yukarıya uzanan, patolojik opaklaşma gösteren 3x2x3 cm boyutlarında lobüle, solid kitle ve basısına sekonder, 3. ve her iki lateral ventrikülde dilatasyon saptandı (Şekil 4). Radyolojik bulgular tuberoskleroz ve dev hücreli astrositom ile uyumlu idi. Hasta opere edildi, nöroşirürjikal gross total transkollozal tümör eksizyonu yapıldı. Patolojisi de dev hücreli astrositom olarak değerlendirildi. Postoperatif dönemde sorunu olmadı. Kontrol BT'lerde rezidü kitle yoktu.

Hastanın diğer sistem tutulumlarına yönelik tetkiklerinden ekokardiyografisinde, aort kapakta nodüler kalsifikasyon görüldü, takip önerildi.



Şekil 4. (Olgu 2) a. Her iki lateral ventrikülle subependimal multipl nodüler kalsifikasyonlar ve ventriküler dilatasyon.



Şekil 4. (Olgu 2) b. Sol foramen Monro düzeyinde lateral ventrikül içine ve yukarı uzanan patolojik opaklaşma gösteren lobüle kitle (Dev hücreli tümör?).

### Olgu 3:

Hasta, 14 yaşında erkek idi. Tuberoz sklerozlu annenin 2. çocuğu olup adölesan dönemde başlayan jeneralize tonik klonik nöbetler nedeniyle difenilhidantoin kullanıldığı, öğrenildi. Fizik muayenesinde yüzde tipik adenoma sebaceum saptandı. Nörolojik muayene bulguları normaldi. Tam kan ve biyokimya tetkikleri de normal bulundu. BBT'sinde multipl subependimal nodüler kalsifikasyonlar görüldü. İzlendiği merkezde aile taraması yapılmamıştı.

Ailenin 3. çocuğu 11 yaşında kız çocuğu olup, fizik ve nörolojik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Taramaya yönelik BBT, abdominal ultrasonografi, göz dibi muayenesi de normal bulundu. İzleme alındı.

## TARTIŞMA ▲

Sistemik hamartomatöz bir hastalık olan tuberoz skleroz kompleksinde nörolojik bulguların başında nöbet gelir. Nöbetler çoğunlukla süt çocukluğu döneminde başlar. Hayatın bir döneminde nöbet hastaların %80-90'ında görülür.<sup>5</sup> İlk yaşlardaki nöbet tipi infantil spazm olup, daha sonra myoklonik, tonik, atonik veya atipik absanslar görülebilir. İleri yaşlarda ise kompleks parsiyel ve jeneralize tonik-klonik nöbetler sıktır.<sup>5,12</sup> Sunulan ailenin hasta bireylerinin hepsinde nöbet öyküde varolup, tonik klonik tipte tanımlanmıştır.

Klasik triadı içinde sayılmakla birlikte mental retardasyon hastaların %50'sinden azında vardır.<sup>5</sup> Mental retardasyonun nöbet başlangıç yaşı ile korele olduğu ve ne kadar erken nöbet varsa retardasyon olasılığının o kadar arttığı söylenmiştir.<sup>3,5,12</sup> Ancak mental retardasyon için yaşın bağımsız risk faktörü olmayıp, erken başlangıçlı infantil spazm kötü prognostik işaret olduğu söylenmektedir.<sup>8</sup> Kontrol edilebilir nöbetleri süt çocukluğu sonrası başlayan olgularda zeka normaldir. Olgularımızın da mental gelişimleri normal bulunmuştur.

Çoğu kez mental retardasyon ve nöbet olan olgularda davranış bozuklukları, şizofreni, otizm gibi psikiatrik hastalıklar da bildirilmiştir. Spinal kord ve periferik sinir sistemi tutulumu saptanmamıştır.<sup>5</sup>

Hastalarda ayrıca fokal nörolojik kayıplar, ataksi ve nadiren koreoatetoz ve 3. ventrikül veya foramen Monro'yu tıkayabilen dev hücreli tümörler varlığında, kafa için basınç artışı sendromu (KİBAS) görülebilmektedir. 2. olguda başlangıç halindeki KİBAS, bu tür bir tümöre bağlı gelişmiştir.

Tuberoz sklerozda, en tipik BT bulgusu subependimal nodüler kalsifikasyonlardır. Multipl ve değişik boyutta olabilirler. Sunduğumuz TSK'li ailenin, her üç üyesinde de bu lezyonlar gösterilmiştir. TSK'de tariflenen BT bulguları ventriküler dilatasyon, kortikal veya beyaz cevherde hipodens alanlar ve bazen bunun etrafında kortikal hiperdansite, dev hücreli tümör ve kalsifikasyonu, serebellar kalsifikasyondur.<sup>4,5</sup> MR kortikal tuber ve heterotopilerin gösterilmesinde daha sensitiftir. Kortikal tuber sayısının artışının mental retardasyon riskini artırdığı bildirilmiştir.<sup>6,10</sup>

Hastalarda eşlik eden kardiyak hamartomlara bağlı embolik inmelerin gelişebileceği söylenmekle birlikte, ilgili olabileceği düşünülen BBT ve MR bulgularının, klinik ve korelasyonu gösterilememiştir.

TSK'deki karakteristik nöropatolojik bulgular tuberler, subependimal nodüller ve dev hücreli tümörlerdir. Tuberler beyin konveksitesi üzerinde girus genişlemesi gibi görülebilen hafif soluk, sert, düz veya granüler olabilen, sayısı ve büyüklüğü değişen kortikal displazilerdir. Histolojik olarak kortikal tabakalaşma kaybı ve bizar, bazısı multinükleer dev hücrelerle karakterizedir. Subependimal nodüller nükleer pleomorfizm gösteren, bazen çoklu nükleuslu az differansiye astrositlerden oluşur.<sup>5</sup> Beyin tümörleri ve TSK arasında bir ilişki olmakla birlikte, bunun sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Değişik serilerde %5-14 oranında dev hücreli tümör görüleceği bildirilmiştir.<sup>2</sup> Dev hücreli tümörlerin de, histolojik olarak subependimal nodüllere benzediği, çoğunluğunun astrositlere benzer hücrelerden oluştuğu gösterilmiştir. Hastada saptanan dev hücreli tümörün de patolojisi astrositom olarak tanımlanmıştır.

Deri bulguları da, hastalarımızda olduğu gibi, en sık görülen ve tanı koydurucu olabilen bulgulardır. Önceleri adenoma sebaceum olarak adlandırılan ve tanı için şart kabul edilen lezyonların olguların ancak %47'sinde görülebileceği bildirilmiştir. Fasial anjiofibrom olarak da tanımlanan bu lezyon, yanak, çene, nazolabial kıvrımlar ve bunun hemen üzerinde yerleşen yüze ait hamartomlardır. Annede yokken her iki oğlunda saptanmıştır (Şekil 3).

Hipomelanotik maküller de, patognomonik olmamakla birlikte, karakteristik deri lezyonlarıdır; "Ash leaf" lekeleri olarak da bilinirler. Diğer deri lezyonları, 2-6. dekata kadar ortaya çıkmayabilirken, hipomelanotik maküller genellikle doğumda mevcuttur. Hastaların %90'ında hayatını bir döneminde ortaya çıkarlar. Wood's lambası ile daha iyi görülürler.

Vitiligidan farklı olarak melanositlerin ve keratinositlerin sayısı normal iken, melanini azdır veya yoktur.

Periungual ve subungual fibromlar ise TSK için patognomoniktir. Ayakta ve bayanlarda daha sık olarak görülür. Hem annede hem de bir oğlunda periungual fibrom saptanmıştır (Şekil 4). "Shagreen patch" olarak adlandırılan kabarık yüzeyle, deri rengi veya hafif sarı renkli olabilen; hastaların 1/4-1/5'inde varolan lezyonlar, çoğunlukla ense ve bel bölgesinde görülür. Anne ve bir oğlunda saptanan, bu lezyonlar da patognomonik olarak kabul edilmektedir. Alın ve skalp üzerinde doğumda da mevcut olabilen fibröz plak ise, hastalığı en erken tanımlayan bulgulardan biridir.

Hastalarımızda olmamakla birlikte göz bulguları da sık görülür. Retinal hamartomlar en sık görülen lezyonlar olup, iriste ve retinada depigmente lekeler, katarakt, kornea anomalileri; strabismus daha az oranda varolabilen diğer göz bulgularıdır.

Hastalardaki başlıca renal lezyonlar, anjiomiyolipom (%47) ve renal kistlerdir. Çoğu kez asemptomatik kalır, nadiren böbrek yetmezliğine yol açarlar. Renal arterlerde fibromusküler displazi olabilir. Tuberoz sklerozlu hastalarda %45'e varan oranlarda kardiyak rabdomiyom bildirilmiştir. Çoğu asemptomatiktir. Büyüyerek kan akımını bozabilir, aritmi, kalp yetmezliği ve emboli nedeni olabilir.

Hastaların %1'inden daha azında multipl pulmoner kistlerle giden akciğer hastalığı gelişebilir; bu olguların çoğunluğu kadındır. Sunulan olgularda hastalığa özgü göz, renal, kardiyak ve pulmoner patoloji saptanmamıştır.

TSK ile ilgili kromozom çalışmalarında, ilk olarak TSK gen lokusu 9q 34.3 olarak bildirilmiş; başka çalışmalarda ise TSK geni 16p 13.3'e lokalize edilmiştir.<sup>1,2</sup> Bu otozomal dominant hastalık, yüksek penetrasyona sahip olup ve fenotipik özelliklerin ortaya çıkımı çok değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle, TSK tanısı konduğunda mutlaka aile taraması yapılmalıdır.

Bu tarama özellikle, deri bulgularına yönelik fizik muayene; göz dibi muayenesi, beyin BT veya MR'ı ve abdominal ultrasonografiyi içermelidir. Bu tür değerlendirme ile sunulan aileye tanı konulmuştur, halbuki bu ailenin bir çocuğu epileptik nöbetler ile izlendiği halde, daha önce bu tarama yapılmamıştır.

Bu çalışmada, geç nöbet nedeniyle başvuran ve TSK tanısı konan hasta ve ailesi, değişik nörolojik tulumuna sahip olmaları ve sistemik fenotipik özellikleri taşımalarından dolayı sunulmuştur.

## ÖZET ▲

Tuberoz skleroz kompleksi, başlıca santral sinir sistemi, deri, böbrek, karaciğer ve kalbi etkileyen hamartomatoz bir hastalıktır. En belirgin nörolojik özellik nöbet ve mental retardasyondur. Geç başlangıçlı nöbet ve tipik deri bulguları olan 39 yaşında bir bayan hasta ve aile taraması sonucu tanı konulan iki oğlu, tüm ailenin sistemik taramasının önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

## KAYNAKLAR ▲

1. European chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene 16. *Cell* 1993; 75: 1305-1315.
2. Fryer AE, Connor JM, Povey S et al. Evidence that gene for tuberous sclerosis in chromosome 9. *Lancet* 1987; 1: 659-666.
3. Gomez MR, Kuntz NL, Westmoreland BF. Tuberous sclerosis, early onset of seizures and mental subabnormality study of discordant homozygots twins. *Neurology* 1982; 32: 604.
4. Gomez MR, Rafecas JC, Houser OW. The diagnostic and prognostic significance of low attenuation lesions in the head computed tomography scan of patients with tuberous sclerosis. *Ann Neurol* 1987; 22: 419. (Abstract)
5. Gomez MR. Neurocutaneous Disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (Eds.) *Neurology in Clinical Practice*. 2nd Edition, Volume II, Butterworth Heinemann 1996; 1566-1571.
6. Goodman M, Lamin SH, Engel A, et al. Cortical tuber count: a bio-marker indicating severity of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 1997; 12: 85-90.
7. Hanno R, Beck R. Tuberous Sclerosis. *Neurologic Clinics* 1987; 5: 351-359.
8. Jozwiak S, Goodman M, Lamm SH. Poor mental development in patients with Tuberous Sclerosis Complex. Clinical risk factors. *Arch Neurol* 1998; 55: 379-384.
9. Kingsley DPE, Kendall BE, Fitz CR. Tuberous Sclerosis: A clinicoradiologic evaluation of 110 cases with particular reference to atypical presentation. *Neuroradiology* 1986; 28: 38-46.
10. Laster DW. Magnetic resonance imaging in Tuberous Sclerosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 301-303.
11. Nagib MG, Haines SJ, Erickson DL, et al. Tuberous Sclerosis: A review for the neurosurgeon. *Neurosurgery* 1984; 14: 93-98.
12. Pampiglione G, Moynahan EJ. The Tuberous sclerosis syndrome: Clinical and EEG Studies in 100 Children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 666-673.
13. Roach ES, Smith M, Huttenlocher P. Diagnostic criteria tuberous sclerosis complex: report of Diagnostic Criteria Committee of National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurology* 1992; 7: 221-224.
14. Shephard CW, Houser OW, Gomez MR. MR findings in tuberous sclerosis complex and correlation with seizure development and mental impairment. *AJNR* 1995; 16: 149-155.

- 
- *Anahtar Kelimeler:* Tuberoz skleroz, Nöbet; *Key Words:* Tuberous sclerosis, Seizure; *Alındığı Tarih:* 5 Haziran 1998; *Yard. Doç. Dr. Sibel Benli:* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı; *Uzm. Dr. Ufuk Can:* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı; *Yard. Doçent Dr. Deniz Seçkin:* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı; *Doç. Dr. Hakan Caner:* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı; *Prof Dr. Nur Altınörs:* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı; *Yard. Doç. Dr. Mehmet Coşkun:* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı. *Yazışma Adresi (Address):* Dr. S. Benli, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 12 Sokak, 7/4, Bahçelievler, Ankara.