

BÖLÜM 51

TÜBEROZ SKLEROZ KOMPLEKSİ

Gül Demet KAYA ÖZÇORA¹
Mehmet CANPOLAT²
Sefer KUMANDAŞ³

TÜBEROZ SKLEROZ KOMPLEKSİ

Tüberoz skleroz kompleksi (TSK) insidansı 6.000 ile 10.000 canlı doğumda bir olan, cinsiyet veya etnik farklılık göstermeyen otozomal dominant kalıtılan, multisistemik nörokütanöz bir hastalıktır.¹ TSK ilk olarak Friedrich Daniel von Recklinghausen tarafından 1862'de kardi-yak miyomları ve sklerotik beyin dokusu bölgelerine sahip bir bebekte tanımlanmıştır. 1880'de Bourneville nörolojik özellikleri daha iyi açıklamış, ilişkili dermatolojik anormallikleri gözlemlemiş ve daha sonra bu bozukluğu tanımlamak için tüberoz skleroz terimi kullanılmıştır. TSK'nın kalıtsal doğası, 1900'lerin başlarında, birkaç nesilde birden fazla etkilenen bireyin gözlemlenmesiyle tanımlanmıştır.¹⁻⁶

PATOFİZYOLOJİ VE GENETİK

Tüberoz skleroz kompleksi (TSK); TSC1 veya TSC2 genlerindeki delesyon, yeniden düzenleme ve inaktive edici mutasyonlar nedeniyle oluşur. TSC1 kromozom 9q34 üzerinde bulunur ve hamartin proteinini, TSC2 kromozom 16p13 üzerinde bulunur ve tuberin proteinini kodlar.¹⁻⁶ Hamartin ve tuberin, mTOR (mammalian target of rapamycin) yolağı ile birlikte

normal dokularda hücre büyümesi ve çoğalmasında görev alır. mTOR, besin maddelerine ve büyüme faktörlerine yanıt olarak etkinlik gösteren ve yapısal ve işlevsel olarak farklı iki kompleksten yani mTOR kompleks 1 (mTORC1) ve mTOR kompleks 2 (mTORC2)' den oluşan bir serin/treonin kinazdır.⁷ mTORC1; bir besin ve enerji sensörü olarak görev yapar, protein sentezini ve hücre döngüsün ilerlemesini düzenlerken; mTORC2, etkileşim ortakları, substrat seçiciliği, rapamisin ve analoglarına duyarlılık tarafından farklılaştırılan aktin hücre iskeletinin düzenlenmesinde rol oynar. Tüberoz skleroz kompleksi (TSK) hastalarında, bu proteinlerdeki değişiklikler mTOR yolağının kalıcı bir aktivasyonuna yol açar. Aktivasyonu olan hücrelerde, anabolik süreçler katabolik süreçler üzerinde baskındır, normal dengeyi bozar ve çevreleyen hücrelere göre hücre büyüme avantajı sağlar böylelikle birçok organda hamartom oluşumuna yol açar. mTOR disregulasyonu ayrıca nöroblast göçünün değiştirilmesi, kortikal laminasyon, hücre gövdesi boyutu ve dendritik arborizasyon dahil olmak üzere bir dizi potansiyel mekanizma ve voltaj kapılı potasyum kanallarının ekspresyonunun modülasyonu yoluyla nöronal uyarılabilirliğini değiştirerek

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Pediatrik Çocuk Nörolojisi BD., guldemetkaya@hotmail.com

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., mcanpolat@erciyes.edu.tr

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., seferkumandas@yahoo.com

- **Kardiyo vasküler sistem:** Kardiyak tarama ihtiyacı, intrakardiyak rabdomyom varlığına bağlıdır. Prenatal veya infantil dönemde rabdomyom saptandı ise EKO her 1-3 yılda bir lezyon regrese olana kadar yapılmalıdır. Çoğu intrakardiyak rabdomyomun doğal seyri aylar veya yıllar boyunca spontan gerilemezdir. 1-15 EKG her 3-5 yılda bir değerlendirilmelidir. ^{6,8,24}
- **Renal sistem:** Abdominal MRG 1-3 yılda bir, AML'nin gözetimi ve tespiti için tercih edilen modalitedir, çünkü bunlar “yağdan fakir” olabilir ve renal ultrasonda gözden kaçabilir. Yıllık tansiyon ve GFR ölçümü yapılmalıdır. ^{6,8,24}
- **Solunum sistemi:** Solunum fonksiyon testi yıllık, 5-10 yılda bir HRCT, LAM saptanırsa 2-3 yılda bir HRCT yapılmalıdır. ^{6,8,24}
- **Oftalmolojik:** Oftalmolojik lezyonu bulunmayan ve epilepsi nedeni ile vigabatrin kullanımını dışında rutin oftalmolojik kontrol önerilmemektedir. ^{6,8,24}
- **Dental :** Deforme edici diş veya semptomatik oral fibrom kemik çene lezyonları var ise tedavi edilmelidir ^{6,8,24}

Prognoz

- Tüberoz skleroz kompleks (TSK)'de morbidite ve mortalite çoğunlukla merkezi sinir sistemindeki (epilepsi, obstrüktif hidrosefali ve nöropsikiyatrik sorunlar), böbrek sistemindeki (kanama ve böbrek yetmezliği) ve pulmoner sistemdeki problemlerle (nefes darlığı ve tekrarlayan pnömotorasklar) ile ilgilidir. Mortalite sıklıkla pediatrik yaş aralığında değildir. ¹⁻¹¹

ÖNERİLEN EK OKUMALAR

1. Öztürk S, Samur MB, Canpolat M. Tüberoz Skleroz Kompleksi. Çarman KB, editör. Nörokütanöz Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.114-31.

KAYNAKLAR

1. Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr Ann* 2017;1;46:166-171.
2. Kaneda MW, Uemura M, Fujita K et al. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. *International Journal of Urology* 2017; 24: 681-691.
3. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An Bras Dermatol.* 2018 ; 93: 323-331.
4. Islam MP, Roach ES Tuberous sclerosis complex. *Handb Clin Neurol* 2015;132:97-109.
5. Peron A, Northrup H. Tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet.*2018 ;178:274-277.
6. Samuelli S, Abraham K, Dressler A et al. Tuberous Sclerosis Complex: new criteria for diagnostic work-up and management .*Wien Klin Wochenschr* 2015 ;127:619-30.
7. Curatolo P, Moavero R, J de Vries P. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex . *Lancet Neurol.*2015 ; 14; 733-745.
8. Curatolo P, Maria BL. Tuberous sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2013;111:323-331.
9. Waele DL, Lagae L, Mekahli D. Tuberous sclerosis complex:the past and the future . *Pediatr Nephrol.*2015 ;30:1771-80.
10. Uçar H,Altunbaşak Ş. Tüberoz Skleroz Kompleks Hastalığı (Bourneville Hastalığı).Yalaz K, editör. *Temel Gelişimsel Çocuk Nörolojisi.* 2.Baskı.2018. p.147-159
11. Öztürk S, Samur MB, Canpolat M. Tüberoz skleroz kompleksi. Çarman KB, editör. *Nörokütanöz Hastalıklar.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.114-31.
12. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1):a multicentre randomised, placebo-controlled phase3 trial. *Lancet* 2013;12;381:125-32
13. Lu DS, Karas PJ, Krueger DA, Weiner HL Central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet* 2018;178:291-298.
14. Franz DN, Leonard J, Tudor C, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann of Neurol* 2006;59:490-498.
15. Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for Subependymal Giant-Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 363:1801-1811.
16. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1):a multicentre randomised, placebo-controlled phase3 trial. *Lancet* 2013;12;381:125-32

17. Orduna P. Sirolimus as an alternative to surgical resection of pediatric tuberous sclerosis complex-associated bilateral subependymal giant cell astrocytomas :An affordable option for patients from low middle income countries. *Neuro Oncol.* 2020 ; 22(3): iii381
18. Curatolo P, Moavero R, Scheppingen J, Aronica E. mTor dysregulation and tuberous sclerosis-related epilepsy . *Expert Rev Neurother* 2018;18:185-201.
19. Zhang K, Hu WH, Zhang C, Meng FG, Chen N, Zhang JG. Predictors of seizure freedom after surgical management of tuberous sclerosis complex: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2013; 105: 377 -383.
20. Krsek P, Jahodova A, Kyncl M, et al. Predictors of seizure-free outcome after epilepsy surgery for pediatric tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2013; 54: 1913–21.
21. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan JR, Freeman JM. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005; 46: 1684–86.
22. Coppola G, Klepper J, Ammendola E, et al. The effects of the ketogenic diet in refractory partial seizures with reference to tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2006; 10: 148–51.
23. Randell E, McNamara R, Davies DM, et al. The use of everolimus in the treatment of neurocognitive problems in tuberous Sclerosis (TRON) :Study protocol for a randomised controlled trial . *Trials* (2016) 17:398
24. Northrup H, .Krueger DA. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference *Pediatric Neurology* 2013,49:243-254.
25. Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L ,Byars AW, Dunn D, Ess KC et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol* 2015;52:25-35.
26. Pulsifer MB, Winterkorn EB, Thiele EA. Psychological profile of adults with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior* 2007;10: 402-406.
27. Shepherd M.B, Stephenson BP. Seizures and intellectual disability associated with tuberous sclerosis complex in the west of Scotland. *DMCN* 1992;34 : 766-774.
28. Sato A. mTOR, a Potential Target to Treat Autism Spectrum Disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2016; 15: 533–543.
29. Cardis MA, Carver CM, Klotz D. Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex and the pediatrician's role . *Arch Dis Child* 2017;102:858-863.
30. Teng JMC, Cowen EW, Wataya-Kaneda M, Gosnell ES, Witman PM, Hebert AA et al. Dermatologic and dental aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statements . *JAMA Dermatol* 2014 ;150:1095-101
31. Jacks SK, Witman PM. Tuberous Sclerosis Complex: An Update for Dermatologists. *Pediatr Dermatol.* 2015 ;32:563-70.
32. Cinar SL, Kartal D, Bayram AK, Canpolat M, Borlu M, Ferahbas A, Per H. Topical sirolimus for the treatment of angiofibromas in tuberous sclerosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(1):27-32.
33. Hishitani T, Hoshino K, Ogawa K et al.. Rapid enlargement of cardiac rhabdomyoma during corticotropin therapy for infantile spasms. *Can J Cardiol.* 1997 Jan;13(1):72-4.
34. Goyer I, Dahdah N, Major P. Use of mTOR Inhibitor Everolimus in Three Neonates for Treatment of Tumors Associated With Tuberous Sclerosis Complex *Pediatric Neurology* 2015;52 450-453.
35. Chen V, Wang Y, Zhang M et al. Sirolimus Can Increase the Disappearance Rate of Cardiac Rhabdomyomas Associated with Tuberous Sclerosis: A Prospective Cohort and Self-Controlled Case Series Study. *The Journal of Pediatrics* 2021; 150-155.
36. Sugalska M, Tomik A, Józwiak S, Werner B Treatment of Cardiac Rhabdomyomas with mTOR Inhibitors in Children with Tuberous Sclerosis Complex—A Systematic Review *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021;18:4907.
37. Luo C, Zhang Y, Zhang M, et al. Everolimus versus sirolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: a multi-institutional retrospective study in China *Orphanet J Rare Dis* (2021) 16:299.
38. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLOS ONE* 12(8): e0180939
39. Raab C, Gilligan LA, Trout TA, Krueger DA, Franz DN, Zhang B. mTOR Inhibitor Therapy for Tuberous Sclerosis Complex: Longitudinal Study of Muscle Mass Determined by Abdominal Cross-sectional Imaging with CT and MRI. *Radiol Imaging Cancer.* 2020 ; 2(5): e190091.
40. Agricola K, Stires G, Krueger DA, Franz ND, Ritter DM Diabetes in Individuals With Tuberous Sclerosis Complex Treated With mTOR Inhibitors. *Pediatric Neurology,* 2021;120: 7-10.
41. Wiemer-Kruel A, Nabbout R, Fan PC, Falco MLR, Polster T, Curatolo P, et al. Outcomes among adult patients with tuberous sclerosis complex (TSC)-associated treatment-refractory seizures treated with adjunctive everolimus: final analysis of the Exist-3 study. *Epilepsia.* 2018; 59 (S5-S5)
42. Canpolat M, Per H, Gumus H, Yikilmaz A, Unal E, Patiroglu T, Cinar L, Kurtsoy A, Kumandas S. Rapamycin has a beneficial effect on controlling epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: results of 7 children from a cohort of 86. *Childs Nerv Syst.* 2014 Feb;30(2):227-40.
43. Canpolat M, Gumus H, Kumandas S, Coskun A, Per H. The use of rapamycin in patients with tuberous sclerosis complex: Long-term results. *Epilepsy Behav.* 2018 Nov;88:357-364.