



Tuberoz Skleroz Kompleksi, İki Olgu Sunumu

Birgül Tepe*, Hamdi Özcan*, Muammer Seyhan*

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, MALATYA

Epiloia veya Bourneville hastalığı olarak da bilinen tuberoz skleroz, ektodermal ve mezodermal hücrelerin programlanmış hiperplazisinden kaynaklanan nörokutan bir sendromdur. Günümüzde tuberoz skleroz kompleksi terimi daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Kompleks terimi, hastalığın genetik heterojenitesi yanında değişik multisistemik tutulumlarına da işaret etmektedir. Başlangıç yaşı ve şiddeti çok geniş varyasyonlar gösteren hastalığın klasik triadı; epilepsi, mental retardasyon ve adenoma sebaceum'dur. Tedavi etkilenen organa yöneliktir. Oldukça nadir görülen hastalık, kliniğimize başvuran iki farklı olgu nedeni ile tartışılmış ve uyarıcı olması gereken deri bulgularına ayrıntılı olarak yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tuberoz skleroz, Adenoma sebaceum, Koçnon tümörü

Tuberous Sclerosis Complex, Two Case Reports

Tuberous sclerosis known as Epiloia and Bourneville's disease is a neurocutane syndrome, which is resulted from the programmed hyperplasia of ectodermal and mesodermal cells. The term tuberous sclerosis complex is now widely used. The term of the complex remarks variable multisystemic involvement and genetic heterogeneity of the disease. The disease showing different variations from the age of onset and the severity have classical triads of epilepsy, mental retardation and adenoma sebaceum. The management of the disease is made according to the affected organ.

This rarely seen disease was discussed because of the two different cases admitted to our clinics and detailed information about the cutaneous findings are given.

Key Word: Tuberous sclerosis, Adenoma sebaceum, Koenen tumor

Tüberoş skleroz (TS); başlıca deri, beyin, göz, böbrek ve kalp olmak üzere çok sayıda organda hamartamatöz lezyonlarla karakterize otozomal dominant kalıtmıli nörokutan bir sendromdur.¹ Prevalansı 1/6000 ile 1/10000 arasında değişmektedir.^{1,2} Ancak yeni mutasyonlar sonucu minimal etkilenmiş bireylerin olması nedeniyle, oranın daha yüksek olduğu düşünölmektedir.^{3,4} Her iki cinsi eşit oranda etkiler. Irksal farklılıklar yoktur.⁵

Hastalığın genetik geçişinin 9 ve 16'ıncı kromozomlar üzerindeki gen lokusları ile olduğu kabul edilmektedir.^{5,6} Kromozom 16p13 geni tuberin, 9p34 geni ise hamartin üretir. Bu genler, tümör supressör genlerdir ve gen mutasyonları multipl hedef organlardaki fenotipik anomalilerden sorumludur.^{5,7,8} Kromozom 16'daki mutasyonlar daha yaygındır ve daha şiddetli fenotiplerle ilişkilidir.³ Hastaların %75'inde yeni mutasyonlar, 1/3'ünde ise aile öyküsü bulunur. Üreme kapasiteleri düşük olduğu için iki kuşaktan fazla geçiş seyrekdir.^{6,9} Klasik triadı; adenoma sebaceum, mental retardasyon ve epilepsidir. Hastalığın başlangıç yaşı ve şiddeti değişken olmakla birlikte, genellikle beş yaş öncesinde epilepsi ve deri bulguları ile başlar. Patognomonik deri bulgularının çoğu infantil dönemde görülmez. Karakteristik erken deri bulgusu, konjenital hipopigmente maküllerdir. Birçok organda gözlenebilen hamartamatöz lezyonlar çoğunlukla asemptomatiktir. Bu nedenle epilepsi ve/veya mental retardasyonu olmayan vakalarda deri bulguları yol göstericidir. Adenoma sebaceum, periungual fibromlar, shagreen patch ve ash-leaf makülleri patognomonik deri lezyonlarıdır.⁴

OLGU 1

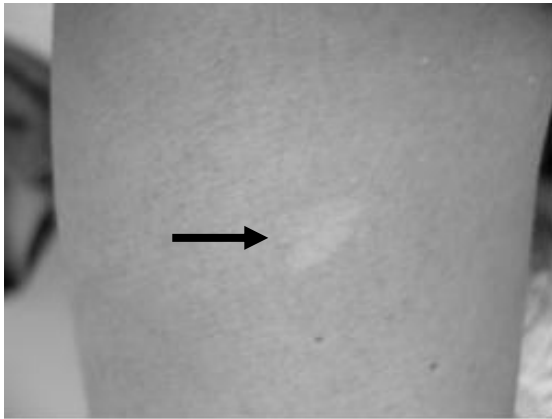
Polikliniğimize babası refakatinde başvuran 31 yaşındaki bayan hasta, yüzünde sivilce benzeri kabarıklıklar ve tırnak kenarlarında et benleri şikayetiyle değerlendirildi. Yüzündeki kabarıklıkların 11-12 yaşından beri olduğu, zamanla

Tepe ve ark

sayılarının arttığı öğrenildi. Ayak tırnaklarının 10 yaşında kalınlaşmaya başladığı ve son 1-2 yıldır da tırnak kenarlarında et benlerinin çıktığı ifade edildi. Özgeçmişinde depresyon ve epilepsi bulunan hastanın soy geçmişinde bir özellik yoktu. Hasta, ikinci derece akraba evliliği bulunan ailenin ikinci çocuğuydu. Diğer dört kardeşin sağlıklı olduğu, ancak annenin burun kenarlarında da benzer kabarıklıkların olduğu belirtildi. İki aylık iken epileptik nöbetler geçirmeye başlayan hasta, üç yaşından beri antiepileptik tedaviler alıyordu. Altı yıl önce de saldırgan davranışları nedeniyle hastaneye yatırılarak antipsikotik tedaviler başlanmıştı.

Dermatolojik muayenesinde; burun, nazolabial kıvrımlar, yanaklar ve yer yer alında deri renginde bazıları gruplaşmış düzgün yüzeyle sert papüller; sol kol ekstansör yüzde 0.7 cm'lik düzensiz kenarlı hipopigmente makül (Resim 1), çene, alın ve boyun sol tarafında pembe kırmızı renkli keskin kenarlı büyüklükleri 1-2 cm arasında değişen düz yüzeyle infiltrate plak lezyonlar; boyun çevresinde 8-10 adet palpasyonda yumuşak papillomlar, sağ omuz ve gluteal alanlarda değişik şekil ve büyüklüklerde deriden hafif kabarık kırmızı kahverengi renkli yüzeyi pürüzlü plak lezyonlar, sağ ayak 1-3, sol ayak 3-4. ve sol el 1. tırnakların kenarında lokalize deri renginde sert papüller (Resim 2), bilateral ayak tırnaklarında subungual hiperkeratoz ve sarı renk değişikliği izlendi. Saçlar doğal görünümdeydi. Oral mukozaya ve diş yapısı doğaldı.

Resim 1. Sol kol ekstansör yüzdeki ash leaf lekesi



Tuberoz skleroz düşünülen hastanın yapılan biyokimyasal tetkiklerinde bir anomaliye rastlanmadı. Abdominal ultrasonografik incelemede parankimal organlar normal olarak değerlendirildi. Psikiyatri ile konsülte edilen hastanın zeka düzeyi sınırdan normal

olarak rapor edildi. Kranial magnetik rezonans görüntüleme; bilateral lateral ventriküllerde korpus düzeyinde ve sol oksipital hornunda subependimal yerleşimli kalsifiye nodüller, bilateral temporal, frontal, parietal ve oksipital bölgede kortikal ve subkortikal yerleşimli hamartomatöz lezyonlar saptandı. EEG'si normal olan hastanın ayak tırnaklarından yapılan nativ preparat değerlendirmesi negatifti. Semptomatik tedavileri düzenlenen hasta; yıllık aralıklarla kontrol edilmek üzere takibe alındı.

Resim 2. Sağ ayak 1ve 3, sol ayak 3 ve 4'üncü tırnak kenarlarındaki koenen tümörleri



OLGU 2

Onüç yaşındaki bir kız çocuğu, yüzündeki et benleri şikayeti üzerine değerlendirildi. Bu benlerin 6 yaşından sonra çıktığı, zaman içinde sayılarının arttığını ve çeşitli tedavilere rağmen tekrarladığı öğrenildi. On yaşlarında iken sırtında da bazı kabartılar çıktığı, ancak bunların büyümediği belirtildi. Bir yaşından itibaren epileptik nöbetler geçirdiği öğrenildi. Özgeçmişinde 3 yıl önce geçirilmiş bir strabismus operasyonu vardı. Akraba evliliği olmayan ailenin ilk çocuğu olan hastanın, okul başarısı iyiydi ve soy geçmişinde bir özellik yoktu.

Dermatolojik muayenesinde; burun, nazolabial katlantılar, yanaklar, alın ve çenede multipl milimetrik ebatlarda deri renginde sert papüller (Resim 3), sağ frontal bölgede saç içine doğru uzanan keskin kenarlı kahverengi kırmızı renkli infiltrate plak lezyon (Resim 3), sol lumbosakral bölgede 7 x 6 cm'lik bir alanda soluk eritemli portakal kabuğu görünümü veren düzensiz şekilli sert plak lezyon (Resim 4), karın sağ alt kadranda 5 x 3 cm'lik cafe au lait lekesi, boyun çevresinde 6-8 adet yumuşak kıvrımlı papüllomlar, sol lomber bölgede 2 x 1 cm'lik düzensiz şekilde hipopigmente makül, karın ön yüzde mor violese

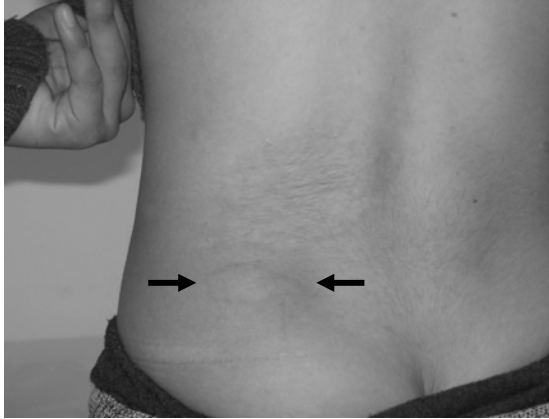
Tuberoz Skleroz Kompleksi, İki Olgu Sunumu

renkte değişik şekillerde maküler lezyonlar izlendi. Gingival yapı, saçlar ve tırnaklar doğaldı.

Resim 3. Yüzde adenoma sebaceum ve alın plağı



Resim 4: Lumbosakral bölgede shagreen patch



Hastanın laboratuvar tetkiklerinde bir patoloji yoktu. EKG ve EKO'su normaldi. Göz muayenesinde retinal hamartom saptanmamakla birlikte sol göz fundoskopik muayenesinde toksoplazma skarına rastlanıldı. Renal ultrasonografik incelemesinde; bilateral böbreklerde en büyüğü 1.5 cm'lik çok sayıda anjiyomiyolipom ile uyumlu görünüm ve birkaç adet milimetrik ebatlarda kistler izlendi. Kranial magnetik rezonans incelemesinde ise; sağ hemisferde yüksek

ventriküler düzeyde ve sol hemisferde talamik düzeyde subependimal kistler, temporal loblarda daha belirgin olmak üzere her iki hemisferde subkortikal alanlarda tuber ve parankimal nodüller, her iki lateral ventrikülde obstrüksiyon bulgusu vermeyen hafif dilatasyon mevcuttu. Mevcut klinik ve radyolojik bulgular ile TS tanısı konulan hasta, gerekli tedavileri planlanarak 6 aylık aralıklarla kontrollere çağrıldı. Olgulara ait klinik bulgular Tablo 1' de özetlenmiştir.

Tablo 1: Olguların karakteristik özellikleri

	OLGU 1	OLGU 2
Yaş - Cinsiyet	31 yaş, bayan	13 yaş, bayan
Adenoma sebaceum	(+)	(+)
Ash leaf lekesi	(+)	(+)
Shagreen patch	(+)	(+)
Alın plağı	(+)	(+)
Periungual fibromlar	(+)	yok
Akrokordon	(+)	(+)
Cafe au lait lekesi	yok	(+)
Oral mukozal fibromlar	yok	yok
Dişlerde pitting	yok	yok
Nevüs flammeus	yok	(+)
Mental retardasyon	yok (sınırdan N)	yok
Epilepsi	(+)	(+)
Anjiomyolipom	yok	(+)
Rabdomiyom	yok	yok
Intrakranial değişiklik	(+)	(+)
Aile öyküsü	Annede	yok

TARTIŞMA

TS'un sıklıkla ilk bulgusu olan hipopigmente maküller, hastaların % 60-97'sinde bulunur. Doğumda veya infant dönemde ortaya çıkan lezyonların sayısı genellikle 1-100 arasında değişir. En sık gövde ve kalçalarda görülür, ancak ekstremiteler ve yüzde de görülebilir.¹ Kirlili beyaz renkli, 1-3 cm ebatlarda ve değişik şekillerde izlenen lezyon; tipik olarak dişbudak ağacı yaprağına benzediği için ash leaf lekesi olarak adlandırılır. Wood ışığında, normal deri renginden daha açık hipopigmente alanlar olarak görülür.^{1,4} Sağlıklı kişilerde de 1-2 adet hipopigmente makül görülebileceğinden; doğumda 3 veya daha fazla beyaz makül varlığı TS açısından uyarıcı olmalıdır.^{1,5} Sebebi bilinmeyen konvülsiyonları olan tüm infantların ve TS'lu hastaların birinci derece yakınlarının bu yönden taranması da önemlidir.⁴ Her iki olgumuzda da Wood ışığı ile tespit ettiğimiz ash leaf lekeleri büyük olasılıkla doğumda fark edilmemişti. Ash leaf lekesi ikinci olguda tipik yerleşim yerinde izlenirken, birinci olguda sol kol ekstansör yüzeydi.

Adenoma sebaceum (AS), fasyal anjiyofibrom olarakta bilinir ve TS'un en karakteristik deri lezyonudur. Hastaların %75'inde bulunur.^{5,6} Çoğunlukla 3-10 yaş

arasında ortaya çıkar. Nadiren doğumdan itibaren veya bebeklik çağında görülür. Puberteye kadar sayıları ve büyüklükleri artar ve sonra değişmeden kalırlar.⁵ Tipik olarak nazolabial kıvrımlar, yanak, burun, çene ve bazen de alın ve saçlı deride izlenir.^{4,8} Yüzeyi düz, sert, 1-10 mm çaplarda, küme oluşturan, simetrik yerleşimli, parlak kırmızı kahverengi telenjektatik papüllerdir. Nadiren lezyonlar büyüüp karnabahar benzeri kitlelere dönüşebilir.^{4,5} Her iki olgumuzda da tipik yerleşimli AS mevcuttu. Lezyonlar ilk olguda 10 yaşında, ikinci olguda ise 6 yaşında çıkmıştı ve sayıları yaş ile orantılı şekilde artmaya devam etmişti.

Shagreen patch olarak bilinen bağ dokusu nevüsleri, çoğunlukla lumbosakral bölgede görülür. Hastaların % 50'sinde bulunur ve yaşamın ilk 10 yılı içinde oluşurlar. Değişik büyüklükte, deriden kabarık, kenarları düzensiz, deri renginde veya sarımsı kahverengi renkte, kaldırım taşı görünümünde soliter plak lezyonlardır. Lezyon yüzeyindeki folliküler orifislere uyan bölgeler, portakal kabuğu görünümü verir.^{1,4,5} Shagreen patch, birinci olgumuzda sağ omuz ve gluteal bölgelerde izlenirken, ikinci olguda sol lumbosakral bölgede mevcuttu.

Periungual fibromlar; el ve ayak tırnak katlantılarında düz, sert, boynuzsu, deri renginde, 5-10 mm uzunlukta, asemptomatik tümörlerdir. Koenen tümörleri de denir ve hastaların % 50'sinde görülür. Histolojik olarak bir anjiofibromdur. Genellikle pubertede veya puberteden sonra ortaya çıkarlar. TS'lu erişkinlerin çoğunda vardır. Ayak parmaklarında daha siktir. Subungual yerleşim olabilir ve bu onikolizise yol açar.^{1,4} İlk olgumuzun el ve ayak tırnaklarında Koenen tümörleri mevcuttu.

Alın plağı, shagreen patch'in bir varyantı olarak düşünülebilir. Alın başta olmak üzere saçlı deri ve yüzün çeşitli bölgelerinde yerleşen sert, pembemsi kırmızı renkte, düzensiz şekilli fibromatöz plaklardır. Histolojik olarak anjiofibrom yapısı gösterirler. Hastaların %20'sinde görülür.¹ Alın plağı, ilk olgumuzda alın ve boyun sol tarafta mevcut iken, ikinci olguda sağ frontal bölgeden saçlı deri içine doğru uzanım gösteriyordu.

Diğer deri bulguları sık görülmemekle birlikte tanıda yardımcıdır. TS'lu hastalarda bir veya daha fazla cafe au lait lekesi bulunabilir ancak nörofibromatozisten farklı olarak nörofibromlar veya aksiler çillenme yoktur.⁹ Bazen poliyozis denilen hipopigmente saç kümeleri görülebilir. Hastaların %10'da oral mukozada fibröz nodüllere rastlanır. Bunlar en sık gingiva ve damakta görülür. Adult hastalarda diş

minesinde pitting yaygındır. Ayrıca diffüz hiperpigmentasyon, nevüs flammeus benzeri hemanjiomlar, boyun ve aksilla çevresinde yumuşak pediküllü fibromlar gelişebilir.^{4,5} Her iki olgumuzunda oral mukoza, diş ve saç yapısı doğaldı. Boyun çevresinde multipl akrokordon benzeri lezyonları vardı. İkinci olgumuzun sol karın bölgesinde nevüs flammeus benzeri lezyonları da mevcuttu.

Hastaların %40-60'ında mental retardasyon vardır ve çoğunlukla yaşamın erken dönemlerinde görülür.⁵ Çoğunda epilepsi görülür.⁶ Şizofreni, otistik davranışlar ve hiperaktivite bozuklukları görülebilir.⁵ İlk olgumuzda bu tip psikotik bozukluk saptandı. Mental düzeyleri ise sırasıyla sınırda normal ve normaldi. Vakaların %80-90'da epilepsi veya nonspesifik EEG anormallikleri görülür. Çoğunlukla infant veya erken çocukluk çağında başlar, ilerleyicidir ve sıklığı sonradan azalır.^{1,5,6,8} Her iki olgumuzun da erken dönemde başlayan epileptik nöbetleri mevcuttu.

TS'un temelini oluşturan intrakranial lezyonlar; subependimal nodüller ve kortikal tuberlerdir. Tuberler kortikal veya subkortikal yerleşimli dismorfik nöronlardan oluşan benign lezyonlardır. Kortikal tuberler kalsifiye olabilir. Supependimal nodüller, TS'lu vakaların %95'inde görülür. Lezyonlar buldukları yere bası yaparak nörolojik semptomlara neden olur. Lezyonların tespitinde Magnetik rezonans görüntüleme daha sensitiftir.^{1,6,10} Her iki olgumuzda da tipik subependimal nodüller ve kortikal tuberler mevcuttu. İlk olgumuzda ayrıca intrakranial kalsifikasyonlar da saptandı.

Retinal gliomlar vakaların % 40-50'sinde görülür. Bunlar optik sinir hamartomlarıdır. Anjioid çizgilenme, nistagmus, strabismus, katarakt, göz kapaklarında anjiofibromlar ve iriste pigmenter değişikliklerde olabilir.¹ İkinci olgumuzun göz muayenesinde hamartomlar gözlenmedi, ancak 3 yıl önce strabismus operasyonu geçirmişti. Böbrek hamartomları, anjiomyolipom olarak bilinir ve hemen TS için spesifiktir. Hastaların % 50-80'inde görülür.^{1,10} İkinci olgumuzda anjiomyolipomlar ve kistler mevcuttu. Kalpte rabdomyomlar vakaların %45'inde bulunur. Fetal EKO ile prenatal tanısı mümkündür.¹¹

TS'da tanı klinik özelliklere dayanır, fakat değişik fenotipik görünüm tanıyı geciktirebilir.³ Prognoz klinik tablonun şiddetine bağlıdır. Bebeklik döneminde kliniği tam olarak oturmuş olgularda prognoz kötüdür. Genellikle iyi seyirli olup, hastanın yaşamını etkilemez. Ancak tedaviye dirençli şiddetli

Tuberoz Skleroz Kompleksi, İki Olgu Sunumu

epilepsi, pulmoner, kardiyak ve renal yetmezlikler ölüme neden olabilir. Tedavi semptomatiktir. Fasiyal lezyonlar için laser, dermabrazyon, kriyoterapi kullanılabilir. Tüm bu metotlar kısa süreli düzelmeler sağlayabilir ama rekürrensler sıktır.^{1,4,5}

Sonuç olarak tuberoz skleroz kompleksi'nin deri belirtileri, çok çeşitli ve tanı için önemlidir. Hastayla ilk karşılaşan hekimin yapacağı dikkatli bir dermatolojik muayene, birçok sistemi etkileyebilen hastalığa erken tanı konulması yanı sıra ailenin de konuyla ilgili genetik danışmanlık almasına olanak tanıyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Rosser T, Panigrahy A, McClintock W. The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13: 27-36.
2. Levine D, Barnes P, Korf B, Edelman R. Tuberous sclerosis in the fetus: second-trimester diagnosis of subependymal tubers with ultrafast MR imaging. *AJR.*2000;175: 1067-9.
3. Devlin LA, Shepherd CH, Crawford H, Morrison PJ. Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48: 495-9.
4. Harper JL. Tuberous sclerosis complex. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM eds. *Textbook of Dermatology.* 6th ed. United Kingdom: Blackwell Science 1998:384-8.
5. <http://www.emedicine.com/derm/topic438.htm> Nambi R. Tuberous Sclerosis. *eMedicine.* 2006.
6. Morris BS, Garg A, Jadhav PJ. Tuberous sclerosis : A presentation of less-commonly encountered stigmata. *Austral Radiol.* 2002; 46: 426-30.
7. Suwattee P, Walsh C, Ho N. Proteus syndrome and tuberous sclerosis: any genetic association? *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: P89.
8. Odom RB, James WD, Berger TG. Tuberous sclerosis (Epiloia, Bourneville's disease). In: *Andrew's Diseases of the Skin.* 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2000:687-9.
9. Lin AN, Carter DM. Tuberous sclerosis. In: Moschella SL, Hurley HJ eds. *Dermatology.* 3th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company 1992:1339-43.
10. Patel SB, Shah SS, Goswami K, Shah N, Pandhi S. Case report: Tuberous sclerosis-it's varied presentation. *Ind J Radiol Imag.* 2004; 14: 423-5.
11. Marcotte L, CrinoPB. The neurobiology of the tuberous sclerosis complex. *Neuromolecular Med.* 2006; 8:531-46.

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr Hamdi ÖZCAN
İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı, 44280 Malatya
Tel : 422 341 0660-3509
CepTel : 555 336 2265
E-Posta : hamdi.ozcan@inonu.edu.tr