

## ***Tuberoskleroz Kompleksinde Pulmoner Tutulum*** ***Pulmoner Involvement in Tuberous Sclerosis Complex***

<sup>1</sup>Sevde Muslu, <sup>1</sup>Dilara Gelikçi, <sup>1</sup>Elanur Filiz, <sup>1</sup>Fatma Yıldırım,  
<sup>2</sup>Nilgün Işıksalan Özbülül

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2. Sınıf Öğrencisi, Eskişehir, Türkiye  
<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Özet:** Tuberoskleroz kompleksi (TSK) otozomal dominant kalıtım gösteren TSC1 ve TSC2 olarak bilinen genlerin mutasyonu sonucu görülen bir hastalıktır. Birçok sistemi en çok da böbrek, beyin, kalp karaciğer, retina ve deriyi etkiler. Hemen hemen tüm hastalarda bir veya daha fazla hastalığa ait tipik cilt bulgusu vardır ve çoğu hastada epilepsi çok sık görülmektedir. Epilepsi TSK'yi gösteren en iyi belirti olabilir. TSK'nın insidansı yaklaşık 1/5000-10000dir. Bu makalede inceleyeceğimiz tuberosklerozun pulmoner tutulumu olan LAM'ın insidansı ise 1/1.000.000dir. LAM, solunum fonksiyonlarında kısıtlamalara yol açabilecek kistik bir akciğer hastalığıdır. En sık görülen özellikleri dispne ve pnömotoraks'tır ve kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Akciğerin kistik destrüksiyonu ve düz kas hücre infiltrasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Patolojik bulgu olarak akciğer parankimi, toraks ve abdomende yer alan lenfatiklerde düz kas hücre proliferasyonu ile karakterizedir. LAM tanısı tipik olarak egzersiz dispnesi, tekrarlayan pnömotoraksı olan hastalarda yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile konulur ya da daha az olarak lenfoma ya da abdominal bir tümörden şüphelenilerek yapılan biyopsi veya operasyonlardan sonra konulur. LAM için radyolojik incelemelerin karakteristik olmadığı durumlarda ise kesin tanı için akciğer biyopsisi yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** tuberoskleroz, pulmoner, lenfanjiioleiomiyomatozis, thoraks.

Muslu S, Gelikçi D, Filiz E, Yıldırım F, Işıksalan Özbülül N. 2019. Tuberoskleroz Kompleksinde Pulmoner Tutulum, Türk Tıp Öğrencileri Araştırma Dergisi

**Abstract:** Tuberous sclerosis complex (TSK) shows autosomal dominant inheritance and it is a disease seen as a result of mutation of genes known as TSC1 and TSC2. It affects many systems and mostly affects kidney, brain, heart, liver, retina and skin. Almost all of the patients have typical skin manifestations of one or more diseases and in most patients epilepsy is very common. Epilepsy can be the best symptom of TSK. The incidence of TSK is approximately 1 / 5000-10000. In this article the incidence of LAM with pulmonary involvement of tuberous sclerosis is 1 / 1.000.000. LAM is a cystic lung disease that may lead to limitations in pulmonary functions. The most common features are dyspnea and pneumothorax and it's more common in women than men. Cystic destruction of the lung and smooth muscle cell infiltration is a disease. Pulmonary parenchyma as pathological finding, located in the thorax and abdomen is characterized by smooth muscle cell proliferation in lymphatics. LAM diagnosis is typically diagnosed with high resolution computerized tomography (HRCT) with who has exercise dyspnea and in patients with recurrent pneumothorax or less as when doubted lymphoma and abdominal tumor is diagnosed after biopsy or operations. In cases where radiological examinations are not characteristic for LAM for definitive diagnosis, lung biopsy should be performed.

**Keywords:** tuberous sclerosis, pulmonary, lymphangiioleiomiyomatozis, thorax.

Muslu S, Gelikçi D, Filiz E, Yıldırım F, Işıksalan Özbülül N. 2019. Pulmoner Involvement in Tuberous Sclerosis Complex, The Research Journal of Medicine Turkish Students

**ORCID ID of the authors:** S.M 0000-0002-4149-2502, D.G 0000-0002-3434-6013, E.F 0000-0002-9664-5502,  
F.Y 0000-0001-7674-0759, N.I.Ö. 0000-0003-3571-7489

## 1. Giriş

Tuberoskleroz kompleksi (TSK) birçok organ sisteminde karakterize olup, en sık beyin, retina, böbrek, kalp, karaciğer ve deriyi etkilemektedir (1,2,3). Hemen hemen tüm hastalarda bir veya daha fazla hastalığa ait tipik cilt bulgusu vardır (2). En sık görülen cilt lezyonları anjiyofibromlar, Shagreen yaması, fibröz plaklar ve unugual fibromlardır (1,2,4,5). 20-29 yaş aralığındaki hastalarda unugual fibromlar %80 civarında görülebilir. Erken yaşlarda infantil spazm, ileri yaşlarda myoklonik epilepsi görülebilir. Karakteristik beyin lezyonları glikonöronal hamartomlar (kortikal tuberler), subependimal nodüller, dev subependimal tümör hücreleri (SGCTs ya da SECA), beyaz madde heteropisi (displastik ve dismiyelinize beyaz madde lezyonu)dir (6). Kortikal glikonöronal hamartomlar ve subependimal nodüler hamartomlar beyin MR görüntülemesinde %90 oranında belirlenebilir (6). Embriyogenez sırasında glikonöronal hamartomlar oluştuğundan normal kortikal gelişim ve fonksiyonun bozulması erken gebelikte ortaya çıkar (6). Hastaların çoğunun epilepsisi vardır (6). Epilepsi TSK'yi gösteren en iyi belirti olabilir (hastaların %79-90'ında 1. senede gözlemlendi) (6). Otizm ve otistik davranışlar sıklıkla görülür (6). Kalpte karakteristik rabdomyosarkom bulunabilir (5,6). Anjiomyolipom en sık görülen böbrek bulgusudur (5). Otozomal dominant geçişli genetik olan bu hastalık TSC1 ve TSC2 olarak bilinen iki ayrı gende olan mutasyonların sonucudur (3,7,8). İnsidansı yaklaşık 1/5000-10000dir (3,9). TSK kesin tanısı için TSK1 ve TSK2 mutasyonlarından birisinin gösterilmesi yeterlidir (6). Klinik olarak kesin tanı kriterlerine uyan hastalar için genetik test yapılması şart değildir (1,6). Klinik olarak TSK özellikleri olan klinik kesin tanıli hastalarda genetik mutasyonun negatif olması tanıyı dışlamaz çünkü mozaisizm olma olasılığı unutulmamalıdır (1). Ayrıca aile öyküsü olmayan bir çocuk TSK tanısı aldığında aile bireylerinin taranması gerekir (1). Böbrek bulguları olguların yaklaşık %50'sinde bulunur (1). Böbrek lezyonları değişik ağırlıklarda olup anjiomyolipom, basit kist, polikistik böbrek hastalığı, renal hücreli karsinom şeklinde olabilir (1). En sık TSK de

görülen iki renal patoloji anjiomyolipom ve renal kistlerdir (1). Pulmoner tutulumlar içinde, TSK bulunan bazı yetişkinlerde lenfanjioleiomyomatozis (LAM) olarak bilinen yaygın interstisyel fibrozisten ayırt edilemeyen pulmoner hastalık gelişebilir (7). LAM ilk kez tuberoskleroz hastası bir kadının pnömotoraks nedeniyle ölmesinden sonra tanımlanmıştır. Sporadik LAM (TSK eşlik etmeyen) ise tarafından solunum yetmezliği ile hayatını kaybeden bir kadında akciğerlerinde yaygın kistik hastalık ve torasik lenfatiklerin dilate olmasıyla tanımlanmıştır (2). Bu derlemede TSK'nın pulmoner tutulumu tartışılacaktır.

## 2. Tartışma

LAM, solunum fonksiyonlarında kısıtlamalara yol açabilecek kistik bir akciğer hastalığıdır. LAM'ın en sık görülen özellikleri dispne ve pnömotoraks'tır (7). Kadınlarda LAM erkeklerden daha sık görülür (7). LAM'ın görülme sıklığı 1/1.000.000 civarı olmakla beraber genellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda görülmektedir (7). LAM izole bir bulgu olabilir veya renal anjiomyolipomlarla ilişkili olabilir. LAM hücreleri TSK1 ve TSK2 genlerinde tanımlanabilir (8). Germ hattı mutasyonu olmayan izole bir bulgu olarak ortaya çıkabilir (9). LAM, akciğerin kistik destrüksiyonu ve düz kas hücre infiltrasyonu ile seyreden bir hastalıktır (9). Patolojik bulgu olarak akciğer parankimi, toraks ve abdomende yer alan lenfatiklerde düz kas hücre proliferasyonu ile karakterizedir (3,7). Hava yollarının düz kas hücreleri tarafından kompresyonu havayolu obstrüksiyonu, hava hapsi, alveoler hasar ve kistik değişikliklere yol açabilir (9). LAM akciğer tutulumu dışında böbrek, retroperitoneal lenf nodları, karaciğer, uterus ve pankreası da tutabilen bir hastalıktır (1). LAM tanısı tipik olarak egzersiz dispnesi, tekrarlayan pnömotoraksı olan hastalarda yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile konulur ya da daha az olarak lenfoma ya da abdominal bir tümörden şüphelenilerek yapılan biyopsi veya operasyonlardan sonra konulur (9). YRBT'de

çapı 2-20 mm olabilen ince duvarlı kistler, nodüller, çok spesifik bir biçimde bal peteği manzarası görülebilmektedir (9). LAM için radyolojik incelemelerin karakteristik olmadığı durumlarda ise kesin tanı için akciğer biyopsisi yapılmalıdır (9). LAM tanısı için altın standart akciğer veya tutulan lenfatiklerden yapılan doku biyopsisinde

LAM hücreleri adı verilen anormal düz kas hücreleri tarafından oluşturulan nodüler infiltrasyonların gösterilmesidir (1,9). İmmunohistokimyasal boyama düz kas belirteci aktin ve melanoma ilişkili antijen HMB45 açısından pozitifdir (1).

**Tablo 1.**  
Tuberoskleroz kompleks tanı kriterleri

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Yüzde anjiyofibromlar veya alında plak	Diş enameli üzerinde multipl rastgele çukurlar
Nontravmatik unguall veya periungual fibrom	Hamartamatöz rektal polipler (histolojik tanı)
Hipomelanotik maküller (>3cm)	Kemik kistleri (radyoloji yeterli)
Shagreen lekesi (konnektif doku nevus)	Serebral beyaz madde göç hatları (radyoloji yeterli)**
Multiple retinal nodüler hamartomlar	Diş eti fibromaları
Serebral kortikal tuber	Nonrenal hamartoma (radyoloji yeterli)
Subependimal nodül	Retinal akromik lekeler
Subependimal giant cell astrositom	Konfeti tarzında cilt lezyonları
Kardiyak rabdomiyoma (tek veya multiple)	Multiple renal kistler (radyoloji yeterli)
LAM*	
Renal anjiyomiyolipoma*	
Kesin TSC:iki majör kriter veya bir majör ve iki minör kriter	(*): Her ikisi aynı anda varsa tanı için başka
Yüksek Olasılıklı TSC: bir majör ve bir minör kriter	kriterlerde aranır (**): Üç veya daha fazla hat
Düşük olasılıklı TSC: bir majör veya iki ya da daha fazla minör kriter	varsa majör kriter olur.

*Tuberosklerozun kesin tanısı Tablo 1'de gösterilen ve Ulusal Tuberoskleroz Birliği'nin kriterlerine göre konulmaktadır (10).*

### 3. Tedavi

Genel önlemler ve komplikasyonları tedavi etmek için kullanılan genel önlemler arasında sigara içmekten kaçınma, hipoksemi için ek oksijen, pulmoner rehabilitasyon ve bronkodilatörler bulunur (7). Östrojen içeren ilaçlar kullanılmamalıdır ve hastalar,

pnömotoraks, şilotoraks, akciğer hastalığının ilerlemesi ve anjiyomiyolipomlara kanama gibi hamilelikle ilişkili riskler hakkında bilgilendirilmelidir (7). Bu önlemler yanı sıra hava yolculuğu, doğum kontrolü için yönetim önerileri ayrı ayrı tartışılmaktadır (7).

### KAYNAKLAR

1. Yılmaz Ebru, Özdemir Kadriye, Başaran Cemaliye, Keskin Şükran, Ertugut Pınar, Serdaroğlu Erkin. Tuberosklerosis Kompleksinde Renal Tutulum. Diclemedicaljournal 2015; 42 (1): 66-71
2. Cansever Levent, Kocatürk Celalettin İbrahim, Şahin Füsün, Yıldız Pınar, Bedirhan Mehmet Ali, Pulmonary Lymphangiomyomatosis: A Rare, Diffuse Parenchymal Lung Disease, Turk Thorac J 2011; 12: 124-126
3. King Talmadge E, Henske Elizabeth, Flaherty Kevin R, Hollingsworth Helen, Finlay Geraldine, Tuberos Sclerosis Complex Associated Lymphangiomyomatosis in Adults. Web, Uptodate.
4. Telci Özlem, Ediş Ebru Çakır, Hatipoğlu Osman Nuri, Ünlü Ercüment. Akut Solunum Yetmezliği ile Prezente Olan Tuberosclerosis Olgusu. E-POSTER, Solunum 2010

5. Varal Ipek Günay,Köksal Nilgün,Özkan Hilal,Boştan Özlem, Bağcı Onur, Uysal Fahrettin, Yazıcı Zeynep, Doğan Pelin. Yenidoğan Döneminde TSK Tanısı Konan İki Olgu. 15. Uludağ Pediatri Kış Kongresi
6. Randle Stephanie, Firth Helen V, Pappo Alberto S, Patterson Mark C. Tuberosclerosis Complex: Genetics, Clinical Features and Diagnosis, Web, UptoDate.
7. Kunter Erdoğan. Lenfanjiyoleiomyomatosis ve Tuberoskleroz. Türk Toraks Derneği, Kongre 2009.
8. Brakemeier Susanne, Vogt Lars,Adams Lisa C.,Zukunft Bianca, Diederichs Gerd, Hamm Bernd, Budde Klemens, Kai-Uwe Eckardt&Marcus R.Makowski. Sclerotic Bone Lesions as a Potential Imaging Biomarker for the Diagnosis of Tuberosus Sclerosis Complex ( IF 4.122 ) Pub Date: 2018-01-17
9. Yurdakul Ahmet Selim, Demirtaş Şenay, Öztürk Can. A Case Of Pulmonary Lymphangiomyomatosis with Renal Anjiomyolipoma and Tuberosclerosis. Tuberk Toraks. 2010;58(4):351-6
10. Kara Asude, Alataş Emine Tuğba, Kırılı Ulviye, Kılınç Rabia Mıhrıban. Kortikal Tuber, Subependimal Nodül, Anjiyomiyolipom ve Deri Bulguları Birlikteliği Olan Tuberoskleroz Kompleks: Bir Olgu Sunumu. Fırat Tıp Derg/FiratMed J 2016; 21(3): 152-155