

Tüberoskleroz'un Santral Sinir Sistemi Tutulumunun Radyolojik Bulguları

Radiological Findings of Tuberous Sclerosis in Central Nervous System

¹Beyza Kodaz, ¹Çağla İynem, ¹İrem Bilir, ¹Minenur Şanlıer, ²Uğur Toprak

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2.Sınıf Öğrencisi, Eskişehir, Türkiye
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Nörokutanöz hastalıklar, deri, göz ve sinir sistemi gibi ektodermal kökenli dokuları etkiler, çoğu otozomal dominant geçişlidir. Fakomatozlar olarak da bilinirler. Tüberoskleroz en sık görülen tek gen hastalığıdır. Spontan mutasyon olguların üçte ikisinin sebebidir. Tanı klinik ve radyolojik bulgulara göre konulur. Klasik triadı epilepsi, mental gerilik ve adenoma sebaceum olarak bilinen cilt lezyonlarıdır; bununla birlikte bu triad hastaların yalnızca yarısında görülür. Hastalarda otizm gibi davranış sorunları ortaya çıkabilir. Olguların yarısının zeka seviyesi normaldir. Klinik bulguların hepsinin birlikte görülmesi nadir olduğundan radyolojik bulguların tanınması tanı koymada önemlidir. Tüberosklerozda dört yaygın santral sinir sistemi anormalliği görülür; kortikal tüberler, subependimal nodüller, beyaz cevher anormallikleridir ve subependimal dev hücreli astrositomlar. Kalpte rabdomyom, böbrekte anjiomyolipom yaygın diğer radyolojik bulgulardır. Akciğer, karaciğer, gastrointestinal sistem ve kemik bulguları da görülebilir. Radyolojik görüntüleme hem tanı, hem de tedavi takibinde kullanılır. Kortikal veya subependimal tüberler, beyaz cevher anormallikleri, kardiyak rabdomyom ve böbrekte anjiomyolipom gibi bulguların varlığı, karakteristik semptom veya cilt lezyonları olan olgularda tanıyı doğrulamamıza ve yeni olgularda herhangi bir klinik bulgu olmaksızın tüberosklerozdan şüphelenmemize yol açar. Tüberoskleroz tedavisinde ilaç tedavisi seçeneği de ortaya çıkmıştır. Tüberoskleroz tedavisinde ilaç tedavisi seçeneği de gündeme gelmiştir. Tüberosklerozun etkilediği TSC1 ve TSC2 genleri hamartin ve tuberin proteinlerini kodlamaktadır. Bu proteinler hücre çoğalması ve büyümesini kontrol eden yolağı baskılamaktadır. Rapamisin bu yolağı etkiler. Bu derlemede, tüberosklerozun santral sinir sistemi tutulumunun radyolojik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: tüberoskleroz, mental retardasyon, epilepsi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, hamartom

Kodaz B, İynem Ç, Bilir İ, Şanlıer M, Toprak U. 2019. Tüberoskleroz'un Santral Sinir Sistemi Tutulumunun Radyolojik Bulguları, Türk Tıp Öğrencileri Araştırma Dergisi

Abstract: Neurocutaneous diseases affect tissues of the ectodermal origin such as the skin, eye and nervous system, most of which are autosomal dominant. They are also known as phacomatoses. Tuberous sclerosis is the most common single gene disease. Spontaneous mutation is the cause of two-thirds of the cases. The diagnosis is made based on clinical and radiological findings. The classical triad of symptoms epilepsy, mental retardation, and skin lesions known as adenoma sebaceum; however, this triad is present in only half of the patients. Patients may experience behavioral problems such as autism. Half of the cases have normal levels of intelligence. Since coexistence of all clinical findings are rare, radiological findings are important in diagnosis. There are four common central nervous system abnormalities in tuberous sclerosis: cortical tubers, subependymal nodules, white matter abnormalities, and subependymal giant cell astrocytomas. Cardiac rhabdomyoma in heart and renal angiomyolipoma in kidneys are the other common radiological findings. Lung, liver, gastrointestinal system, and bone lesions can also be seen. Radiological imaging is used in both diagnosis and treatment follow-up. The presence of signs, such as cortical or subependymal tubers, white matter abnormalities, cardiac rhabdomyoma, and kidney angiomyolipoma, helps to confirm the diagnosis in cases with characteristic symptoms or skin lesions, and it leads to suspicion of tuberous sclerosis in new cases without any clinical findings. Drug treatment option has also been emerged in the treatment of tuberous sclerosis. TSC1 and TSC2 genes affected by tuberous sclerosis encode hamartin and tuberin proteins. These proteins suppress the pathway that controls cell proliferation and growth. Rapamycin used in treatment affects this pathway. In this review, we aimed to examine the radiological features of central nervous system involvement of tuberous sclerosis.

Keywords: tuberous sclerosis, mental retardation, epilepsy, computed tomography, magnetic resonance imaging, hamartoma

Kodaz B, İynem C, Bilir İ, Şanlıer M, Toprak U. 2019. Radiological Findings of Tuberous Sclerosis in Central Nervous System, The Research Journal of Medicine Turkish Students

ORCID ID of the authors: B.K 0000-0002-6070-6932, Ç.İ 0000-0003-0829-9652, İ.B 0000-0003-0996-8424,
M.Ş. 0000-0001-9397-5429, U.T 0000-0002-1244-2485

1. Giriş

Nörokutanöz hastalıklar, deri, göz ve sinir sistemi gibi ektodermal kökenli dokuları etkiler, çoğu otozomal dominant geçişlidir. Fakomatozlar olarak da bilinirler; Yunanca'daki 'phakos' yani 'doğum lekesi' kelimesinden köken alırlar.

Tüberoskleroz, nörofibromatozis tip-1'den sonra en sık görülen nörokutanöz hastalıktır. Başlıca beyin olmak üzere, böbrek, kalp, göz, akciğer ve deri gibi diğer vital organları da etkileyen ve çoğunda hamartom oluşumuna neden olan multisistemik bir hastalıktır (1,2). En sık görülen tek gen hastalığıdır. Otozomal dominant geçişlidir ve 1/6000-1/12000 canlı doğumda bir görülmektedir. Spontan mutasyon olguların $\frac{2}{3}$ 'ünün sebebidir (3). Hastalarda dirençli epilepsi, mental retardasyon, davranış sorunları, deri lezyonları yanı sıra akciğer ve böbrek hastalıkları ile seyreden bulgular gözlenir (1). Mental retardasyon, epilepsi ve adenoma sebaceum'dan oluşan klinik tanı triadı hastaların yalnızca yarısında görülür. Dahası, epilepsi olguların dörtte birinde görülürken, olguların yarısının zeka seviyesi normaldir.

Tüberoskleroz, tek bir şekilde karşımıza çıkmadığından tanısında kullanılan tüm kriterlerin değerlendirilmesi ve bilinmesi gereklidir. Radyolojik görüntüleme hem tanı hem de tedavi takibinde kullanılır. Kortikal veya subependimal tüberler, beyaz cevher anormallikleri, kardiyak rabdomyom ve böbrekte anjiomyolipom gibi bulguların varlığı, karakteristik semptom veya cilt lezyonları olan olgularda tanıyı doğrulamamıza ve yeni olgularda herhangi bir klinik bulgu olmaksızın tüberosklerozdan şüphelenmemize yol açar (4).

Bu derlemede, tüberosklerozun santral sinir sistemi tutulumunun radyolojik özelliklerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

2. Tanım

Tüberoskleroz ilk defa 1862 yılında Von Recklinghausen tarafından kalpte tümör ve beyinde sklerotik alanlar oluşumu ile fark edilmiştir. 1908'de Vogt klasik triadını tanımladı; epilepsi, mental gerilik ve cilt lezyonlarıdır (4).

Tüberoskleroz geniş klinik spektruma sahip oldukça heterojen bir hastalıktır. Sıklıkla aynı ailede ciddi mental retardasyondan ve nöbetlerden normal zekaya ve nöbet geçirmeme gibi değişken bir kliniğe sahip olabilir (5).

Süt çocukluğu döneminde başlayan konvülsiyonların çoğu infantil spazmlardır. Tonik ve atonik konvülsiyonlar da sık görülür. İleri yaşlarda myoklonik, astatik, kompleks parsiyel ve ender olarak atipik absans tipi nöbetler olabilir. Büyük çocuklarda en sık tonik-klonik jeneralize konvülsiyonlar ve kompleks parsiyel konvülsiyonlar görülür (6).

Moleküler genetik çalışmalar TSC için 2 odak saptamıştır: TSC1 geni kromozom 9q34'te ve TSC2 geni kromozom 16p13'te lokalizedir. TSC1 geni hamartin adlı proteini kodlarken TSC2 ise tuberini kodlar. Sağlıklı ve normal bir hücrede bu iki protein birbirine bağlanır ve birlikte çalışır. Bu genlerin mutasyonları sonucunda benzer hastalıklar meydana gelir. Tuberinin ve hamartinin herhangi birinin kaybı sayısız hamartomaların oluşmasına neden olur (5).

Uluslararası Tüberoskleroz Kompleks Konsensus Grubu tarafından tanı ölçütleri yeniden belirlenmiştir (3). Tanı için kriterler Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tüberosklerozda dört yaygın santral sinir sistemi anormalliği görülür; kortikal tüberler, subependimal nodüller, beyaz cevher anormallikleridir ve subependimal dev hücreli astrositomlar. İlk üçü hemen hemen tüm olgularda görülebilir (6).

Tablo 1.
Uluslararası Tuberoskleroz Birliği tarafından 2012'de güncellenen tanı kriterleri

A.Genetik tanı kriteri	
TSC1 ya da TSC2'deki patojenik mutasyon tuberoskleroz kompleksi (TSK) kesin tanısı için yeterlidir.	
B.Klinik tanı kriterleri	
Major kriterler	Minör kriterler
1. Hipomelatonik makül (üç veya daha fazla, en az 5 mm çapında) 2. Anjiyo fibromlar (üç veya daha fazla) ya da fibröz sefalik plak 3. Ungual fibromlar (iki ya da daha fazla) 4. Shagreen patch 5. Multipl retinal hamartomlar 6. Kortikal displaziler 7. Subependimal nodüller 8. Subependimal dev hücreli astrositom 9. Kardiyak rabdomyom 10.Lenfanjiyomyomatozis (LAM)** 11.Anjiyomiyolipomlar (AML) (iki veya daha fazla)**	1. Konfeti deri lezyonları 2. Diş minesinde noktalanmalar (üçten fazla) 3. İntraoral fibromlar (iki veya daha fazla) 4. Retinal akromik yama 5. Multipl renal kistler 6. Böbrek dışı hamartomlar 7. Sklerotik kemik lezyonları

Kesin tuberoskleroz

İki major veya bir majorle birlikte iki minor bulgu

Muhtemel tuberoskleroz

Bir major veya iki ya da daha fazla minor bulgu

***İki ana klinik özellik olan LAM ve AML'nin kombinasyonu diğer özellikler olmadan kesin tanı niteliği taşımaz*

Kortikal Tüberler

Kortikal tüberler, kortikal gelişim malformasyonlarıdır. Normalde 6 tabakalı korteks yapısı bozulur ve anormal nöron ve büyük astrositler işgal eder. Tüberler, korteksten beyaz cevhere kadar herhangi bir yerde görülebilmektedir (2). Tüberler çoğunlukla frontal loblarda görülürler (7). Çoğunlukla multipl olsa da soliter de bildirilmiştir (8).

Buldukları yere göre semptomlara yol açarlar. Bilişsel sorunlar, kranial sinir defisitleri, fokal motor ve duyu bozukluklar ve davranış problemleri (otizm gibi) daha önemlisi epilepsi ile ilişkili oldukları bilinmektedir (9-11).

Bu lezyonların görüntülenmesinde MRG tercih edilir, BT yetersizdir (Resim 1,2). Erişkin bireylerde MRG'de bu lezyonlar T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens görülür. Buna karşın maturasyonunu tamamlamamış beyinde (3 yaşından küçük çocuklar) T2 ağırlıklı sekanslarda myelinize olmamış beyaz cevher de kortikal tüber gibi hiperintens olduğundan, görülmesini engelleyebilir. Bu durumda T1

ağırlıklı sekanslarda bu lezyonları aramak gerekir (2,12). Kortikal tüberlerin % 10 kadarı MRG'de kontrastlanırlar, beklenen bir durumdur (13). Tüberlerde kalsifikasyon ve kistik dejenerasyonun da görülebileceği akılda tutulmalıdır (4).

Subependimal Nodüller

Subependimal nodüller, hamartomatöz lezyonlardır ve genelde çok sayıdadır (2). Çoğunlukla kalsifiye olduklarından, kortikal tüberlerin aksine BT'de rahatlıkla görülürler. Kontrastsız BT'de lateral ventrikülde subependimal kalsifiye büyüklü küçüklü noktalar olarak görülebilirler (Resim 1). MRG'de T1 ağırlıklı sekanslarda hiperintens, T2 ağırlıklılarda ise izo-hiperintens görülürler. Sayısının çok olması ile hastalık ciddiyeti arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (14).

Dev Hücreli Astrositom

Tipik olarak foramen Monro'da yerleşip hidrosefaliye yol açarlar. Diğer astrositomlar gibi değildir, patolojik olarak da biyolojik olarak da benignidirler. Subependimal nodüllerden geliştikleri kabul edilmektedir. BT takiplerinde bir nodülün büyüyerek dev hücreli astrositoma dönüştüğü gösterilebilir (15). Genellikle büyümeleri sonucu akut hidrosefali ve kafa içi basıncına yol açarak karşımıza çıkarlar (16).

Subependimal nodüllerden daha büyüktürler. Genelde 1 cm'den büyük olurlar; foramen Monro civarında yerleşen bir nodül tamamen kalsifiye değilse, kontrastlanan kısmı varsa ve 5 mm'den büyükse takibe alınmalıdır (17). BT veya MRG ile takip edilebilirler (Resim 1,2).

Beyaz Cevher Anormallikleri

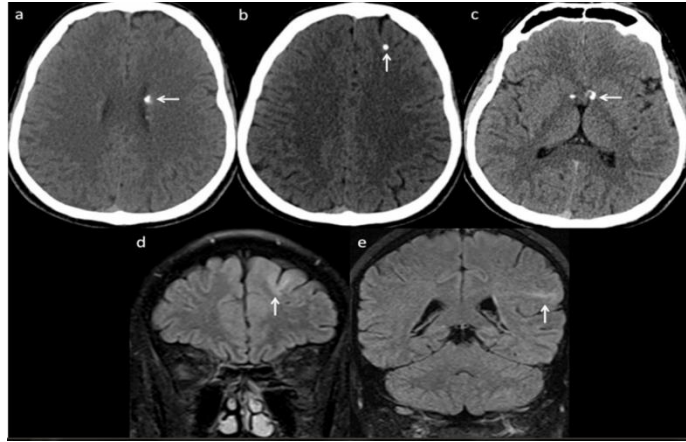
Kortikal tüberler ile ilişkili yüzeysel beyaz cevher anormallikleri, radyal beyaz cevher

bantları ve kistik beyaz cevher lezyonları olarak sınıflamak mümkündür.

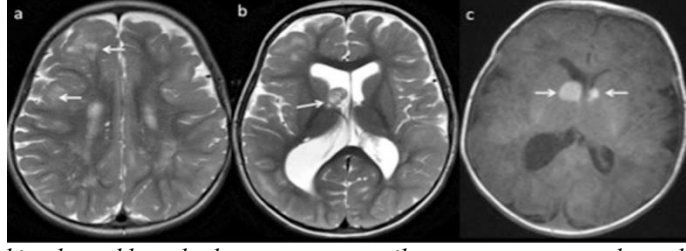
Kortikal tüberler ile ilişkili beyaz cevher anormalliklerinde, azalmış myelin ve artmış gliosis söz konusu olup bu doku özellikleri T1 ağırlıklı sekanslarda hipo, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens görülmelerine yol açar.

Radyal beyaz cevher bantları ise glial hücrelerin ve nöronların serebral kortekse göç yolları boyunca görülen anormalliklerdir (18). Normal korteks veya subkortikal tüberden ventriküle doğru T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens, T1 ağırlıklı sekanslarda izointens veya hipointens görülürler (Resim 1).

Kistik lezyonlar ise lateral ventriküle yakın yerleşimli, perivasküler boşluklarda geliştiği düşünülen ve diğer beyaz cevher anormalliklerinden daha nadir görülen lezyonlardır (6). MRG'de sıvı içerdikleri için beyin-omurilik sıvısı gibi görülürler.



Resim 1. 35 yaşındaki tüberosklerozlu hastanın kontrastsız serebral bilgisayarlı tomografi (a-c) ve manyetik rezonans görüntüleme bulguları (d,e) (koronal FLAIR sekansı). (a) Subependimal kalsifiye nodüller; (b) kalsifiye olmuş kortikal tüber; (c) foramen Monro komşuluğundaki subependimal nodüllerden soldaki dev hücreli tümörün radyolojik kriterlerini taşıyor; (d) Kortikal tubere ait hiperintensite; (e) Radyal beyaz cevher bandı.



Resim 2. 4 yaşındaki tüberosklerozlu hastanın manyetik rezonans görüntüleme bulguları. T2 ağırlıklı (a,b) ve kontrastlı T1 ağırlıklı (c) sekanslar gösterilmekte. (a) Kortikal tüberler daha parlak lezyonlar olarak seçiliyor; (b) dev hücreli astrositom foramen Monroyu tıkayarak sağ lateral ventrikülü genişletmiş; (c) foramen Monro düzeyindeki kitlelerin kontrastlandığı görülmüyor.

3. Tedavi

Tüberosklerozlu bireylerin rutin takibinde fizik muayeneye ek olarak şunlar tavsiye edilmektedir; her 1-3 yılda beyin MRG ve böbrek görüntülemesi (US, BT ve MRG) ve nörogelişimsel testler. Hastalığın komplikasyonları baz alınarak ek takip testleri gerekebilir.

Tüberosklerozda tedavi amacıyla rapamisin kullanımı ümit vaat etmektedir. Tüberosklerozun etkilediği TSC1 ve TSC2 genleri hamartin ve tuberin proteinlerini kodlamaktadır. Bu proteinler hücre çoğalması ve büyümesini kontrol eden yolağı baskılamaktadır. Rapamisin bu yolağı etkiler. Dev hücreli astrositomların küçültüğünden

cerrahi tedaviye alternatif olarak sunulmuştur (19).

4. Sonuç

Tüberoskleroz santral sinir sisteminde çok çeşitli radyolojik bulgulara neden olan ve ilgili lezyonların oluşturduğu semptomlar ile karşımıza çıkan nörokütanöz bir sendromdur. Olgularda sıklıkla görülen epilepsi ve görülme riski yüksek olan akut kafa içi basınç artışı gibi klinik durumlar hastaları ve hekimleri zorlayan klinik tablolar olarak akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ketenci HÇ, Çakır E, Demir İ, Beyhun NE. İki Epileptik Ölüm Olgusunda Post-modern Tanı: Tüberoskleroz Kompleksi. Adli Tıp Bülteni 2017; 22:218-223.
2. Baron Y, Barkovich AJ. MR imaging of tuberous sclerosis in neonates and young infants. AJNR Am J Neuroradiol 1999; 20: 907-916.
3. Erol İ, Savaş T, Şekerci S, Yazıcı N, Erbay A, Demir Ş, Saygı S, Alkan Ö. Tüberoskleroz Kompleksi; Tek Merkez Deneyimi. Türk Pediatri Arşivi 2015; 50:51-60.
4. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. Radiographics 2008; 28:e32.
5. Mustafa Ş, Tüberosklerozis, In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE (eds). 20. baskı, Kanada: Nelson Pediatrics, 2015:2877-2879.
6. Van Tassel P, Cure JK, Holden KR. Cystlike white matter lesions in tuberous sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol 1997; 18:1367-1373.
7. Houser OW, Gomez MR. CT and MR imaging of intracranial tuberous sclerosis. J Dermatol 1992; 19:904-908.
8. DiPaolo D, Zimmerman RA. Solitary cortical tubers. Am J Neuroradiol 1995; 16:1360-1364.
9. Kandt RS. Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis type 1: the two most common neurocutaneous diseases. Neurol Clin 2003; 21:983-1004.

10. Curatolo P, Porfirio MC, Manzi B, Seri S. Autism in tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8:327-332.
11. Kalantari BN, Salamon N. Neuroimaging of tuberous sclerosis: spectrum of pathologic findings and frontiers in imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:W304-9.
12. McMurdo SK Jr, Moore SG, Brant-Zawadzki M, et al. MR imaging of intracranial tuberous sclerosis. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148:791-796.
13. Evans JC, Curtis J. The radiological appearances of tuberous sclerosis. *Br J Radiol* 2000; 73:91-98.
14. Leung AK, Robson WL. Tuberous sclerosis complex: a review. *J Pediatr Health Care* 2007; 21:108-114
15. Morimoto K, Mogami H. Sequential CT study of subependymal giant-cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis. Case report. *J Neurosurg* 1986; 65:874-877.
16. Moran V, O'Keeffe F. Giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis: computed tomographic findings. *Clin Radiol* 1986; 37:543-545.
17. Rott HD, Lemcke B, Zenker M, Huk W, Horst J, Mayer K. Cyst-like cerebral lesions in tuberous sclerosis. *Am J Med Genet* 2002; 111:435-439.
18. 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; 183:227-238.
19. Franz DN, Leonard J, Tudor C, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2006; 59:490-498.