



Tüberoskleroz ile İlişkili Abdominal Bulgular: Radyolojik Açıdan Bakış

Abdominal Findings Associated with Tuberous Sclerosis Complex: Perspective From Radiology

¹Elif Gündoğdu, ²Semih Ceylan, ²Kaan Kefal, ²Uğur Uçar, ²İlayda Kılıç

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2. Sınıf Öğrencileri, Eskişehir, Türkiye

Özet: Tüberoskleroz kompleksi otozomal dominant kalıtım gösteren multisistemik nörokutanöz bir hastalıktır. Hastalık TSC1 (9q34) ve TSC2 (16p13.3) genlerinde gerçekleşen mutasyonlar sonucunda meydana gelmektedir. Mutasyonun şiddetine bağlı olarak klinik bulgular da değişiklik göstermektedir. Başta santral sinir sistemi olmak üzere deri, retina, böbrek, kalp ve akciğerleri etkileyen hamartomlar ile karakterizedir. Klinik ve radyolojik bulguları içeren bazı tanı kriterleri mevcuttur. Hastalığın hem tanı hem de takibinde radyoloji önemli bir rol oynamaktadır. Abdominal bölge tutulumlarından böbrek hamartomları ile ilişkili olan renal anjiomyolipomlar tüberosklerozun abdominal etkisinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır ve major tanı kriterleri arasında yer almaktadır. Renal kistler ise daha nadir olup minör tanı kriterleri arasındadır. Renal tutulum dışında tanı kriterlerinde yer almayan ancak klinik olarak önem arz eden gastrointestinal sistem gibi abdominal bölgede hastalıkla ilişkili tutulumlar olabilmektedir. Bu derlemede tüberosklerozun abdominal tutulumunun radyolojik bulgularına yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tüberoskleroz, anjiomyolipom, renal kist, radyolojik görüntüleme

Abstract: Tuberous sclerosis complex (TSC) is a multisystemic neurocutaneous disease with autosomal dominant inheritance. The disease occurs as a result of mutations in the TSC1 (9q34) and TSC2 (16p13.3) genes. There is wide variability in the presentation and severity of clinical manifestations due to the severity of mutations. The disease is characterized by hamartomas particularly affecting the central nervous system and also the skin, retina, kidney, heart and lungs. There are some diagnostic criteria including clinical and radiological findings. Radiology has an essential role in both the diagnosis and follow-up of the disease. Renal angiomyolipomas, which are associated with renal hamartomas from abdominal involvement, constitute a primary part of the abdominal effect of TSC and are among the major diagnostic criteria. Renal cysts are rare and also among the minor diagnostic criteria. Other than renal involvement, there may be disease-related involvement in the abdominal region, such as the gastrointestinal tract, which is not included in the diagnostic criteria but clinically relevant. In this review, radiological findings of abdominal involvement of TSC are presented.

Keywords: Tuberous sclerosis, angiomyolipoma, renal cyst, radiologic imaging

Received 30.09.2019

Accepted 05.06.2020

Online published 10.07.2020

ORCID ID of the authors: E.G 0000-0002-1729-6958, S.C 0000-0002-6690-0779, K.K 0000-0001-9313-8735, U.U 0000-0002-3152-198X, İ.K 0000-0002-3675-1258

Gündoğdu E, Ceylan S, Kefal K, Uçar U, Kılıç İ; Tüberoskleroz ile İlişkili Abdominal Bulgular: Radyolojik Açıdan Bakış
Türk Tıp Öğrencileri Araştırma Dergisi, 2020; 2(2) 113-118

Yazışma Adresi: **Elif GÜNDOĞDU** Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
mail: elif_basbay@hotmail.com

1. Giriş

Tuberoskleroz Kompleksi (TSK) birçok organ sistemini etkileyen otozomal dominant kalımlı bir hastalıktır (1). İlk kez 1880’de Desire-Magloire Bourneville tarafından tarif edilmiş olan TSK hastalığı Epiloia ya da Bourneville-Pringles olarak da bilinmektedir. TSK otozomal dominant kalımlı bir hastalık olmasına rağmen tüberoskleroz hastalarının %65’inden fazlasında spontan mutasyon görülmektedir ve 40 bin Amerikalı ile dünya genelinde en az iki milyon kişinin tüberoskleroz hastası olduğu tahmin edilmektedir (2). Hastalığın tahmini prevalansı ise etnik köken ve cinsiyet ayrımı olmadan 6.8-12.4/100000 olarak bildirilmiştir (3).

Tuberoskleroz (TS) fetal gelişim evrelerindeki hücre farklılaşması, proliferasyonu ve migrasyonunda gerçekleşen hatalardan kaynaklanmaktadır. Bu hastalıktan sorumlu olan genler (TSC1 ve TSC2), sırasıyla kromozom 9 ve 16 da bulunmaktadır (2,3). TSC1 geni hamartin TSC2 geni ise tuberin proteinin kodlanmasında rol oynamaktadır. TSC1-TSC2 kompleksi, proliferasyon ve

farklılaşmada görev almakla beraber onkogenleri de durdurmaktadır. Bu gen kompleksi mutasyona uğradığı zaman kontrolsüz proliferasyon ve farklılaşma gerçekleşir, bu durum birçok organ sisteminde hamartom gelişimine neden olmaktadır. TS hastalarının %10-25’inde mutasyon görülmediği konvansiyonel genetik çalışmalarla tanımlanmıştır; bu nedenle testlerdeki normal sonuç tanı sürecinde TS’yi dışlamamaktadır(4). Patojenik mutasyonun gösterilemediği hastalarda, hastalığın teşhisini koymada Uluslararası Tuberoskleroz Birliği tarafından onaylanmış klinik ve radyolojik tanı kriterleri mevcuttur (Tablo 1). En sık gözlenen klinik bulgular santral sistemi ile ilgilidir. Diğer organ sistem bulguları klinik olarak sessiz kalabilirler. Özellikle hastalığın klinik bulgularının silik ve şüpheli olduğu durumlarda radyolojik tanı önem kazanmaktadır. Bu derlemede santral sinir sisteminden sonra ikinci en sık radyolojik bulgu oluşturan abdominal organların TS tutulumunun radyolojik bulgu ve özelliklerini incelemek amaçlanmıştır.

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

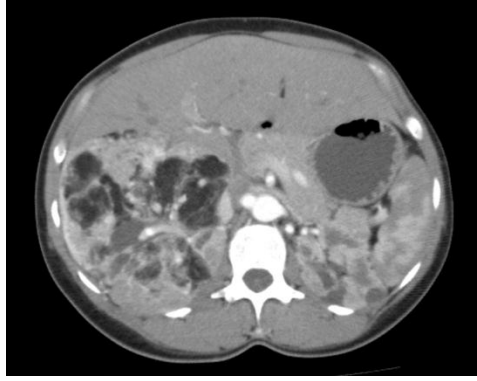
<p>A. Genetik tanı kriteri TSC1 ya da TSC2’deki patojenik mutasyon tüberoskleroz kompleksi (TSK) kesin tanısı için yeterlidir</p>
<p>B. Klinik tanı kriterleri</p> <p>Major kriterler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipomelatonik makül (üç veya daha fazla, en az 5 mm çapında) 2. Anjiyofibromlar (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 rabdomiyom 10. Lenfanjiyomyomatozis (LAM) 11. Anjiyomiyolipomlar (iki veya daha fazla) <p>Minor kriterler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Konfeti deri lezyonları 2. Dış minesinde noktalanmalar (üçten fazla) 3. İntraoral fibromlar (iki veya daha fazla) 4. Retinal akromik yama 5. Multipl renal kistler 6. Böbrek dışı hamartomlar
<p>Kesin tüberoskleroz: İki major veya bir majorle birlikte iki minor bulgu</p> <p>Muhtemel tüberoskleroz: Bir major veya iki veya daha fazla minor bulgu</p>

Tuberskleroz'un Abdominal Tutulumu ve Radyolojik Bulguları

a. Böbrekler

TS hastalarında abdominal bölgede en sık etkilenen organ böbreklerdir (1,5). Cilt ve merkezi sinir sisteminden sonra böbrekler en çok etkilenen üçüncü organdır. Böbrek

tutulunda anjiomiyolipomlar (AML), kistler, renal hücreli karsinomlar ve onkositomlar görülebilmektedir (Şekil 1). En sık bulgu ise TS hastalarının yaklaşık %55-75'inde gözlenen AML'lerdir (1). İkinci sıklıkta gözlenen bulgu ise kistlerdir (1,5,6). Diğer iki bulgudan daha az sıklıkta ise renal hücreli karsinom (RHK) ve onkositomlar gözlenir (7).



Şekil 1. 20 yaşındaki tuberoskleroz hastasında kontrastlı BT'de, her iki böbrekte kistler ve makroskopik yağ içeren anjiomiyolipomlar izleniyor.

Renal anjiomiyolipomlar perivasküler epitelioid tümör ailesinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Perivasküler epitelioid hücre tümörleri kan damarları etrafındaki epitelioid hücrelerin klonal proliferasyonu ile ortaya çıkmaktadır (6). Bu tümörler düz kas dokusu, kan damarları ve yağ dokusundan oluşur. Kan damarları normal histolojik yapıda olmadığından bu tümörler kanamaya eğilimlidir. Wunderlich Sendromu olarak bilinen, travma olmadan spontan rüptüre bağlı hemorajik şok nadir ancak fatal komplikasyonlarından. Kanama riski anjiomiyolipom'un boyutu ile ilişkilidir ve 4 cm üzerinde çap kanama riskini artırmaktadır (8). TS hastalarında AML'ler multipl, bilateral ve büyük boyutlarda olma eğilimindedir. Nadir de olsa böbrek parankim dokusuna baskı ve parankiminin bu tümöral yapılar ile infiltrasyonu, böbrek yetmezliğine neden olabilir (2). AML'lerin boyutları ve prevalansı yaş ile birlikte artış göstermektedir (6).

Anjiomiyolipomlar karakteristik radyolojik bulgulara sahiptir, tanı için radyolojik kriter

kitlenin makroskopik yağ içermesidir. Ultrasonografide (US) renal AML'ler kortekste yerleşimli hiperekojen kitleler şeklinde gözlenir. Bütün böbreğin küçük boyutlu multipl AML'ler ile diffüz olarak etkilendiği olgularda normal kortiko-medüller ayırımı kayıp şeklinde de izlenebilir, çok küçük boyutlu AML'ler ayrı yapılar şeklinde görüntülenemeyebilir. Özellikle çocuk hastalarda tarama testi olarak US ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme modalitesi olmalıdır. Ancak RHK'lerin yaklaşık %12'si hiperekojen görüldüğünden sonografik olarak anjiomiyolipom tanısı alabilir. Bu oran 3 cm'nin altındaki kitlelerde %30'u bulabilir. Bu durum göz önünde bulundurulmalı ve özellikle yetişkin hastalarda malignite riski arttığı için, yine TS hastalarında normal popülasyona göre RHK görülme riskinde artış olduğundan bilgisayarlı tomografi (BT) tercih edilmelidir. Pediatrik yaş grubunda iyonlaştırıcı radyasyon maruziyeti nedeni ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) alternatif görüntüleme yöntemi olmalıdır. BT'de AML'ler kortikal yerleşim gösteren makroskopik (< - 20 HU) yağ içeren hipodens

solid kitleler şeklinde izlenir (1). MRG'de ise makroskopik yağ içeriklerine bağlı yağ baskılamalı sekanslarda sinyal kaybına uğrayan yağ baskısız incelemelerde ise T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens karakterde nodüler kitleler şeklinde izlenir. Hem BT, hem de MRG'de düz kas ve damar komponentlerinde kontrast madde uygulaması sonrası kontrastlanmalar izlenmektedir (1).

AML'den sonra TS hastalarında ikinci en sık tutulum şekli renal kistlerdir. Genel popülasyona göre bu hasta grubunda renal kistler daha erken yaşlarda gözlenir (9). Solid kistik lezyonların tanısında ve ayırımında tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemi USG olmalıdır. USG'de kistler arkalarında akustik güçlenmeye neden olan anekoik yapılar olarak izlenir. BT'de düzgün konturlu sıvı dansitesinde hipodens lezyonlar olarak izlenir. AML'ler gibi renal kistler de bilateral ve multipl olma eğilimindedir (9).

Renal hücreli karsinomların tüm alt tiplerini bu hasta grubunda görmek mümkündür (7). Normal popülasyona göre daha erken yaşlarda, ortalama 3. dekada ortaya çıkarlar (10). Küçük boyutlu olan RHK'ler homojen iç yapıda izlenebilir. Ultrasonda RHK'ler tanı güçlüğüne neden olabilmektedir. Ultrason görüntüleri karakteristik olmayıp izoekoik, hipoeikoik ya da hiperekoik şekilde izlenebilir. Tamamen solid olabileceği gibi kistik alanlar da barındırabilir. RHK şüphesinde hem tanı hem evreleme için sıklıkla BT kullanılır. Küçük boyutlu lezyonlar homojen olma eğiliminde iken büyük boyutlu olanlar heterojen iç yapıdadır, kistik- düşük yoğunluklu alanlar içerebilir. RHK'lerin yaklaşık %30'unda kalsifikasyon saptanır. Kontrast sonrası alınan görüntülerde alt tiplere göre değişen oranlarda kontrastlanma içerirler. En sık gözlenen berrak hücreli alt tipte nekroz, yoğun kontrastlanma ve geç faz görüntülerde kontrasttan yıkanma diğer alt tiplere göre daha sık gözlenir (1,5). Renal ven ve vena kava inferiorunda tümör trombusu ve uzak organ metastazı, paraaortik lenf nodu tutulumu evrelemede kullanılan kriterler olup BT ile değerlendirilmektedir.

a. Böbrek Dışı Diğer Abdominal Tutulumlar

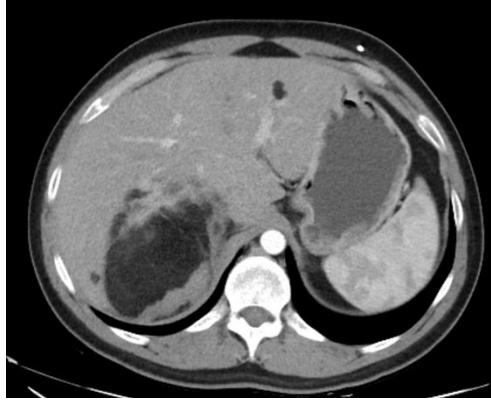
Retroperitoneal bölge abdomende böbreklerden sonra en sık tutulan alandır (1). Bu lokalizasyonda TS'nin akciğer tutulumuna benzer şekilde lenfanjiyomiyomatozisler (LAM) gözlenebilmektedir (1). Retroperitonun değerlendirilmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemi BT olmalıdır. Retroperitoneal LAM'lar ince ya da kalın duvarlı olabilen kistik kitleler şeklinde gözlenir. Ruptüre olursa şilöz asit eşlik edebilir (11).

Tüberoskleroz hastalarında sindirim sistemi, hepatobilier sistem ve pankreasın etkilendiği bildirilmiştir (1). Özofagustan rektuma kadar tüm gastrointestinal trakta ve hepatobilier sistemde tüberoskleroz ile ilişkili değişik tutulumlar mümkündür (1). Gastrointestinal sistem tutulumunda en sık bulgu tüm trakta tutabilen multipl poliplerdir (1). Polipler özofagustan rektuma kadar her yerde gözlenebilir. Genellikle asemptomatik olduklarından aslında olduğundan daha düşük oranda bildirildiği düşünülmektedir. Gould ve arkadaşları 18 TS hastasının 14'ünde (%78) polip rapor etmişlerdir (12). Tüberoskleroz hastalarında bu lezyonlar malignite potansiyeli taşımaktadır (1,13). Gastrointestinal trakta ülserasyon, fibröz tümörler, vasküler malformasyonlar, adenokanserler ve leiomyomlar daha az sıklıkta bildirilen ancak görünmesi muhtemel lezyonlardır. Polip şüphesi durumunda endoskopik incelemeler en duyarlı yöntemdir. BT ya da MRG ile gastrointestinal yapıları daha az duyarlılıkla noninvaziv olarak incelemek mümkündür.

Hepatomegali, hepatik AML, lipom, hamartom ve fibromlar karaciğerde görülebilen TS hastalarında tanımlanmış bulgulardır (1). Çoğu hepatik AML sporadik olarak izlendiğinden özellikle hepatik ve renal AML'lerin birlikte insidental saptandığı olgularda ayırıcı tanıda TS mutlaka göz önünde tutulmalıdır (14). Hepatik AML'ler de tıpkı renal AML'ler gibi makroskopik yağ içeriği ile tanımlanabilir (Şekil 2). Ultrasonda hem hemanjiyom hem de AML hiperekojen görüldüğünden ayırıcı tanı yapılamayabilir.

BT'de ise AML'ler kontrastlanmaması ve yağ içeriği ile hemanjiyonlardan ayrılır. MRG'de yağ baskılı sekanslar ve kontrastlı incelemelerle kist ve hemanjiyonlardan

ayrımını yapmak mümkündür. Sadece AML'ler ve hepatik lipomlar yağ baskılamalı sekanslarda baskılanır.



Şekil 2. 23 yaşındaki tuberoskleroz hastasında kontrastlı BT'de; karaciğer segment 3 ve 7'de makroskopik yağ içeren anjiomyolipom ile uyumlu lezyonlar

Pankreas TS'den nadiren etkilenen bir organdır. Hipoplazi, adacık hücreli tümörler ve hamartomlar bildirilen tutulum şekillerindedir (15). Pankreas tutulumunun değerlendirilmesinde BT ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Adacık hücreli tümör şüphesinde incelemenin dinamik yapılması tanısallık katkısını artırır.

2. Sonuç

Tuberoskleroz çok çeşitli klinik ve radyolojik belirtilere sahiptir. Klasik triad olan mental retardasyon, epilepsi ve adenoma sebaceum hastaların hepsinde gözlenmeyebilir. Başta abdominal bölge olmak üzere çeşitli organ

tutulmaları klinik olarak sessiz olabilir, bu durumlarda bazı radyolojik bulgular tanıya yardımcıdır ve hastalık hem radyolojik hem klinik tanı kriterlerine göre değerlendirilmektedir. Potansiyel tutulum alanları ve tutulum sıklığı hakkında bilgi sahibi olmak TS'nin tanı, takip ve yönetiminde önemlidir. Çeşitli organ etkilenimlerinin radyolojik özelliklerinin tanınması, doğru tanı koymak ve ek anormallikleri tespit etmek için yardımcıdır. Ayrıca bu hasta grubunda tanı anında mevcut olmasa bile, birçok organ malignitesi açısından risk bulunmaktadır. Radyolojik takip potansiyel malignitelerin erken tanısında da önemli rol oynar.

KAYNAKLAR

1. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. *Radiographics*.2008;28:e32.
2. DiMario FJ Jr, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous sclerosis complex. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62:633-48.
3. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*. 2015;14:733-45.
4. Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr Ann*. 2017 1;46:e166-e171
5. Von Ranke FM, Faria IM, Zanetti G, Hochegger B, Souza AS Jr, Marchiori E. Et al. Imaging of tuberous sclerosis complex: a pictorial review. *Radiol Bras*. 2017;50:48-54.
6. Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 26;2:16035.

7. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355:1345-56.
8. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002;225:78-82.
9. Leung AK, Robson WL. Tuberous sclerosis complex: a review. *J Pediatr Health Care* 2007;21:108-14.
10. Washecka R, Hanna M. Malignant renal tumors in tuberous sclerosis. *Urology* 1991;37:340-3.
11. Pallisa E, Sanz P, Roman A, Majo J, Andreu J, Caceres J. Lymphangioliomyomatosis: pulmonary and abdominal findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2002;22:185-98.
12. Gould SR. Hamartomatous rectal polyps are common in tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991;615:71-80.
13. Peron A, Vignoli A, La Briola F, Volpi A, Montanari E, Morengi E, Ghelma F, Bulfamante G, Cefalo G, Canevini MP et al. Do patients with tuberous sclerosis complex have an increased risk for malignancies? *Am J Med Genet A*. 2016;170:1538-44
14. Nonomura A, Mizukami Y, Kadoya M. Angiomyolipoma of the liver: a collective review. *J Gastroenterol* 1994;29:95-105.
15. Moulis H, Garsten JJ, Marano AR, Elser JM. Tuberous sclerosis complex: review of the gastrointestinal manifestations and report of an unusual case. *Am J Gastroenterol* 1992;87:914-8.