

Tuberoskleroz Kompleksi ve Epilepsi Tuberous Sclerosis Complex and Epilepsy

Senem Ayça^{ID}

Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye
Manisa Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, Manisa, Türkiye

ÖZ

Giriş: Tuberoskleroz kompleksi (TSC), mTOR kompleksinin aşırı aktivasyonuna neden olan TSC1 veya TSC2 genlerindeki mutasyonlarla ilişkili nadir bir genetik hastalıktır. Bu genler, RHEB (beyinde zenginleştirilmiş Ras homologue) için bir inhibitör kompleks oluşturan proteinleri kodlar, bu nedenle mTORC1 (rapamisin kompleksi 1'in memeli hedefi) hiperaktivasyonu hastalığın temel özelliğini oluşturur (1,2). Epileptojenik süreç ve gelişimsel epileptik ensefalopatinin altında yatan hücre ve moleküler mekanizmalarda mTORC1 sinyal iletimi merkezi bir rol oynar.

Sonuç: Epileptogenezin altında yatan mekanizmalara ilişkin ilerlemeler, TSC ile ilişkili epilepsinin yönetiminde yeni kavramların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Öngörücü ve önleyici bir yaklaşım hem nöbet başlangıcını geciktirmeye hem de nöbet yanıtını iyileştirmeye yardımcı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Tuberoskleroz kompleksi, epilepsi, mTORC1

ABSTRACT

Introduction: Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is a rare genetic disorder associated with mutations in the TSC1 or TSC2 genes, which lead to hyperactivation of the mTOR signaling pathway. These genes encode proteins that form an inhibitory complex for RHEB (Ras homolog enriched in brain); therefore, hyperactivation of mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1) constitutes a fundamental feature of the disease (1,2). mTORC1 signaling plays a central role in the cellular and molecular mechanisms underlying epileptogenesis and developmental epileptic encephalopathy.

Conclusion: Advances in understanding the mechanisms of epileptogenesis have led to the emergence of new concepts in the management of epilepsy associated with TSC. A predictive and preventive approach may help both to delay seizure onset and to improve seizure response.

Keywords: Tuberous sclerosis complex, epilepsy, mTORC1

Cite this article as: Ayça Se. Tuberoskleroz ve Epilepsi. YIU Sağlık Bil Derg 2025;(6) Ek 2:8–10. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1837289>

Giriş

TSC1 veya TSC2'deki işlev kaybı mutasyonları, prenatal dönemden itibaren mTOR aşırı aktivasyonuna neden olur; erken ve sürekli oksidatif stres ve inflamasyon (artmış pro-inflamatuar sitokin üretimi ve periferik bağışıklık hücrelerinin katılımıyla), kan-beyin bariyeri disfonksiyonu/ sızıntısı ve ekstraselüler matriks kompozisyonunda değişiklikler gözlenir. Bu çoklu hücre ve moleküler yapılar arasındaki etkileşim, mTOR sinyallemesinin düzensizliği, uyarılma ve inhibisyon arasındaki dengenin gelişimsel değişikliklerine (yani GABAerjik sistem işlev bozukluğuna) ve epileptogenez katkıda bulunur (3-5).

TSC'li hastalarda epilepsi sıklığı %85 ila %90 arasında değişmektedir ve yaklaşık 2/3'ünde nöbetler yaşamın ilk yılında başlamaktadır. Nöbet tipi etiyojolojiye özgü değildir fokal, epileptik spazm, tonik, atonik, tonik klonik nöbetler beyin olgunlaştıkça çocukluk boyunca değişir. Yenidoğan döneminde, talamokortikal bağlantıların olgunlaşmamış olması nedeniyle nöbetler yalnızca fokal başlangıçlıdır (6). Çocukların yaklaşık %5'inde, genellikle fokal kortikal displazi kriterlerini karşılayan kortikal gelişim bozuklukları nedeniyle yenidoğan döneminde epilepsi gelişir (7). Bebeklerdeki hafif fokal nöbetlerin bakıcılar tarafından tanınması zor olabilir (8). Beyin matürasyonu arttıkça

bu durum epileptik spazmlara ve hipsaritmiye dönüşür. Yaşamın ikinci veya üçüncü yılında, sürekli ritmik diken dalga deşarjları gelişir ve bu da Lennox-Gastaut sendromuyla ilişkili birden fazla nöbet tipinin gelişmesini sağlar (7).

TSC immatür beyni etkilediği için genellikle erken ve ani başlangıçlı bir epileptogenezle karakterizedir. Epileptojenik ağın bu kadar erken gelişimi, görüntüleme, nöropatolojik ve EEG klinik çalışmalarıyla desteklenmektedir (8-11).

TSC'li bebeklerde epileptogenezin altında yatan mekanizmalara ilişkin ilerlemeler, TSC ile ilişkili epilepsinin yönetiminde yeni kavramların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Öngörücü ve önleyici bir yaklaşım hem nöbet başlangıcını geciktirmeye hem de nöbet yanıtını iyileştirmeye yardımcı olabilir. Üç uluslararası randomize kontrollü çalışma, TSC ile ilişkili epilepsinin tedavisinde klinik uygulamaları değiştirmiştir. EPISTOP (NCT02098759) çalışması, Vigabatrin ile semptom öncesi tedavinin, nöbet başlangıcında gecikme, nöbet şiddetinde ve epileptik ensefalopati riskinde azalma ile nöbetlerin doğal seyrini değiştirebileceğini göstermiştir (12). EXIST3 çalışması, TSC ile ilişkili refrakter nöbetleri olan hastalarda nöbet sıklığını azaltmada yardımcı Everolimus ile mTOR inhibisyonunun etkinliğini göstermiştir (13). Son olarak, GWPCARE6 çalışması, Kannabidiolün (CBD) plaseboya kıyasla TSC ile ilişkili nöbetleri azaltmadaki etkinliğini ve güvenliğini belgelemiştir (14). CBD artık TSC'li hastalarda nöbetlerin tedavisi için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa Tıp Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır. Uzmanlar artık nöbet başlangıcından sonra uygulanan antiepileptik ilaçlarla yapılan geleneksel tedavi yaklaşımından uzaklaşarak, vigabatrin veya mTOR inhibisyonu ile moleküler hedefli tedavi gibi semptom öncesi tedaviye odaklanan daha proaktif bir yaklaşıma yönelmektedir (15).

Son zamanlarda yapılan iki çalışma hem ketojenik diyet terapilerinin hem de vagal sinir stimülasyonunun, epilepsi cerrahisi için uygun olmayan dirençli epilepsili bireylerde nöbet sıklığını azaltmada faydalı olabileceğini doğrulamıştır (16,17).

TSC'de epilepsi cerrahisinin, nöbet yükünü azaltmada etkili olduğu ve nörolojik gelişimi olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir. Epileptojenik bölgelerin lokalizasyonundaki zorluklar, ulaşım zorluğu ve hassas pediatrik popülasyonlarda konservatif risk değerlendirmeleri nedeniyle hala yeterince kullanılmamaktadır. Bununla birlikte, dirençli epilepsili hastalar için cerrahi adaylığı belirleme kriterleri, yeni teknolojiler ve invaziv izlemdeki gelişmelerle önemli ölçüde genişlemiştir.

Rezektif cerrahinin temel amacı, daha iyi nöbet kontrolü sağlamak için epileptojenik bölgeyi çıkarmaktır. Ancak, epileptojenik bölgeleri belirlemek zordur. TSC'ye bağlı epilepsi cerrahilerinin daha geniş serilerinden biri, nöbet başlangıç bölgesinin vakaların yalnızca %46'sında tek bir tüberle sınırlı olduğunu göstermiştir. TSC'de cerrahi tedavi, tüberektomi, tüberektomi artı (prosedürün peritüberal kortekse uzatıldığı)

veya lobektomi gibi prosedürleri içerir. En iyi cerrahi stratejiyle ilgili bu tartışmalara rağmen, hastaların yaklaşık %70'i ameliyattan sonraki bir yılda, %60'ı dört yılda ve %50'si 10 yılda nöbetsizdir (18,19).

Sonuç

Sonuç olarak, TSC ile ilişkili epilepsinin anlaşılması ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da birçok hasta için nöbetsizlik hala mümkün olmamakta ve erken müdahalelere rağmen nörogelişimsel zorluklar devam etmektedir. Biyobelirteç rehberliğindeki tedaviler, hedefli moleküler tedaviler ve kişiselleştirilmiş bir tıp yaklaşımı, TSC'li bireylerin uzun vadeli sonuçlarını iyileştirmede önemli olacaktır. Epilepsi tedavisini, nöropsikiyatrik desteği ve yaşam kalitesi müdahalelerini entegre eden multidisipliner bir bakım modeli, hastaların yaşamları boyunca çeşitli ihtiyaçlarını karşılamada kritik öneme sahip olacaktır.

Kaynaklar

1. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, Frost MD, Fuchs Z, Gosnell ES, Gupta N, Jansen AC, Jóźwiak S, Kingswood JC, Knillans TK, McCormack FX, Ponders A, Roberds SL, Rodriguez-Buritica DF, Roth J, Sampson JR, Sparagana S, Thiele EA, Weiner HL, Wheless JW, Towbin AJ, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021 Oct;123:50-66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneuro.2021.07.011>. Epub 2021 Jul 24.
2. Switon K, Kotulska K, Janusz-Kaminska A, Zmorzynska J, Jaworski J. Molecular neurobiology of mTOR. *Neuroscience*. 2017 Jan 26;341:112-153. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.11.017>. Epub 2016 Nov 23.
3. Eichmüller OL, Corsini NS, Vértesy Á, Morassut I, Scholl T, Gruber VE, Peer AM, Chu J, Novatchkova M, Hainfellner JA, Paredes MF, Feucht M, Knoblich JA. Amplification of human interneuron progenitors promotes brain tumors and neurological defects. *Science*. 2022 Jan 28;375(6579):cabf5546. <https://doi.org/10.1126/science.abf5546>. Epub 2022 Jan 28.
4. Zou J, Zhang B, Gutmann DH, Wong M. Postnatal reduction of tuberous sclerosis complex 1 expression in astrocytes and neurons causes seizures in an age-dependent manner. *Epilepsia*. 2017 Dec;58(12):2053-2063. <https://doi.org/10.1111/epi.13923>. Epub 2017 Oct 12.
5. Zhang B, Zou J, Han L, Beeler B, Friedman JL, Griffin E, Piao YS, Rensing NR, Wong M. The specificity and role of microglia in epileptogenesis in mouse models of tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2018 Sep;59(9):1796-1806. <https://doi.org/10.1111/epi.14526>. Epub 2018 Aug 5.
6. Jeong A, Nakagawa JA, Wong M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol*. 2017 Dec;32(14):1092-1098. <https://doi.org/10.1177/0883073817737446>.
7. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, Vanhatalo S, Yozawitz E, de Vries LS, Puthenveetil Vinayan K, Triki CC, Wilmshurst JM, Yamamoto H, Zuberi SM. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021 Mar;62(3):615-628. <https://doi.org/10.1111/epi.16815>. Epub 2021 Feb 1.
8. Avanzini, G.S., G.; Canafoglia, L.; Franceschetti, S., Maturation of cortical physiological properties relevant to epileptogenesis, in *Abnormal cortical development and epilepsy*, R.A. Spreafico, G.; Andermann, F.; editors, Editor. 1999, John-Libbey and Company: London. p. 63-75.
9. Curatolo P, Specchio N, Aronica E. Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy. *Lancet Neurol*. 2022 Sep;21(9):843-856. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00213-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00213-7).
10. Hulshof, H. M., Slot, E. M. H., EPISTOP Consortium, Lequin, M., Breuillard, D., Boddaert, N., Jóźwiak, S., Kotulska, K., Riney, K., Feucht, M., Samuelli, S., Scholl, T., Krsek, P., Benova, B., Braun, K. P. J., Jansen, F. E., & Nabbout, R. (2021). Fetal brain magnetic resonance imaging findings predict neurodevelopment in children with tuberous sclerosis complex. *Journal of Pediatrics*, 233, 156-162.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.02.060>

11. De Ridder J, Verhelle B, Vervisch J, Lemmens K, Kotulska K, Moavero R, Curatolo P, Weschke B, Riney K, Feucht M, Krsek P, Nabbout R, Jansen AC, Wojdan K, Domanska-Pakiela D, Kaczorowska-Frontczak M, Hertzberg C, Ferrier CH, Samueli S, Benova B, Aronica E, Kwiatkowski DJ, Jansen FE, Jóźwiak S, Lagae L; EPISTOP consortium. Early epileptiform EEG activity in infants with tuberous sclerosis complex predicts epilepsy and neurodevelopmental outcomes. *Epilepsia*. 2021 May;62(5):1208-1219. <https://doi.org/10.1111/epi.16892>. Epub 2021 Mar 29.
12. Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, Weschke B, Riney K, Jansen F, Feucht M, Krsek P, Nabbout R, Jansen AC, Wojdan K, Sijko K, Głowacka-Walas J, Borkowska J, Sadowski K, Domańska-Pakiela D, Moavero R, Hertzberg C, Hulshof H, Scholl T, Benova B, Aronica E, de Ridder J, Lagae L, Jóźwiak S; EPISTOP Investigators. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Ann Neurol*. 2021 Feb;89(2):304-314. <https://doi.org/10.1002/ana.25956>. Epub 2020 Nov 27.
13. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, Curatolo P, de Vries PJ, Dlugos DJ, Berkowitz N, Voi M, Peyrard S, Pelov D, Franz DN. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2153-2163. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31419-2). Epub 2016 Sep 6.
14. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, O'Callaghan FJ, Wong M, Sahebkar F, Checketts D, Knappertz V; GWPCARE6 Study Group. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021 Mar 1;78(3):285-292. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4607>.
15. Słowińska M, Kotulska K, Szymańska S, Roberds SL, Fladrowski C, Jóźwiak S. Approach to Preventive Epilepsy Treatment in Tuberous Sclerosis Complex and Current Clinical Practice in 23 Countries. *Pediatr Neurol*. 2021 Feb;115:21-27. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.11.003>. Epub 2020 Nov 5.
16. Tong X, Wang X, Qin L, Zhou J, Guan Y, Teng P, Wang J, Yang Y, Li T, Luan G. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy induced by tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav*. 2022 Jan;126:108431. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108431>. Epub 2021 Dec 6.
17. Fang Y, Li D, Wang M, Zhao X, Duan J, Gu Q, Li B, Zha J, Mei D, Bian G, Zhang M, Zhang H, Hu J, Yang L, Yu L, Li H, Liao J. Ketogenic diet therapy for drug-resistant epilepsy and cognitive impairment in children with tuberous sclerosis complex. *Front Neurol*. 2022;13:863826. doi:10.3389/fneur.2022.863826.
18. Liu S, Yu T, Guan Y, Zhang K, Ding P, Chen L, Shan Y, Guo Q, Liu Q, Yao Y, Yang M, Zhang S, Lin Y, Zhao R, Mao Z, Zhang J, Zhang C, Zhang R, Yang Z, Qian R, Li Y, Zhang G, Yuan L, Yang W, Tian H, Zhang H, Li W, Zhang X, Yin J, Guo Y, Zou L, Qin J, Fang F, Wang X, Ge M, Liang S. Resective epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: a nationwide multicentre retrospective study from China. *Brain*. 2020 Feb 1;143(2):570-581. <https://doi.org/10.1093/brain/awz411>.
19. Vannicola C, Tassi L, Barba C, Boniver C, Cossu M, de Curtis M, De Palma L, D'Errico I, Didato G, Guerrini R, La Briola F, Luisi C, Mai R, Mari F, Marras C, Mastrangelo M, Peron A, Specchio N, Toldo I, Turner K, Vignoli A, Canevini MP. Seizure outcome after epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: Results and analysis of predictors from a multicenter study. *J Neurol Sci*. 2021 Aug 15;427:117506. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117506>. Epub 2021 May 21.