

Tuberosklerozlu Bir Olguda Rabdomyom Gerilemesine Rağmen Devam Eden Wolff-Parkinson-White Paterni ve Everolimus ile Nöbet Kontrolü

Wolff-Parkinson-White Pattern Persisting Despite Rhabdomyoma Regression and Seizure Control with Everolimus in a Patient with Tuberos Sclerosis Complex

Mert Altıntaş¹, Miraç Yıldırım¹, Mehmet Gökhan Ramoğlu², Ömer Bektaş¹, Serap Teber¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

¹Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiology, Ankara, Türkiye

ÖZ

ABSTRACT

Giriş: Bu yazıda dirençli nöbetleri everolimus ile kontrol altına alınan ve kardiyak rabdomyomlarının regrese olmasına karşın elektrokardiyografik monitörizasyonunda aralıklı Wolff-Parkinson-White (WPW) paterni devam eden tuberoskleroz kompleksli (TSC) bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu: Altı yaşında erkek hasta tarafımıza ilk kez üç aylıkken, günde 6-7 kez olan 1-2 dakika süreli jeneralize klonik nöbetler ile başvurdu. Hastanın anamnezinde iki aylıkken omfalosel nedeniyle opere olduğu ve omfalosele eşlik edebilecek diğer sistem tutulumları açısından yapılan kardiyak değerlendirmesinde çok sayıda kardiyak rabdomyom ve WPW paterni saptandığı öğrenildi. Hastanın muayenesi ciltte üç adet hipopigmente leke dışında normaldi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme çok sayıda kortikal tuber ve subependimal nodüller saptandı. Hasta klinik ve nöroradyolojik bulguları ile TSC olarak değerlendirildi ve TSC2 geninde c.3626T>C p.(Leu1209Pro) heterozigot olası patojen varyant saptandı. Hastaya antinöbet tedavi başlandı; ancak uygun dozlarda çeşitli çoklu antinöbet tedavi kombinasyonları ve ketojenik diyet uygulanmasına karşın hastanın nöbet sıklık ve şiddetinde belirgin bir iyileşme görülmedi. Nöbet kontrolünün sağlanamaması nedeniyle hastaya 17 aylıkken everolimus başlandı. Everolimus başlandıktan dört ay sonra hastanın nöbet sıklık ve şiddetinde belirgin azalma gözlemlendi ve izlemde antinöbet ilaçlarda sadeleştirme yapıldı. Hastanın kardiyoloji takiplerinde rabdomyomların tamamen gerilediği, ancak WPW paterninin aralıklı olarak devam ettiği gözlemlendi. Nöbet kontrolü büyük oranda sağlanan hastanın takiplerine everolimus ve çoklu antinöbet tedaviler altında devam edilmektedir.

Sonuç: Everolimus bir mTOR yolağı inhibitörü olup, ilaca dirençli TSC olgularında nöbet kontrolünün sağlanmasında etkilidir. Ayrıca TSC WPW'nin nadir nedenleri arasında yer almakta olup, hastalar kardiyolojik olarak yalnızca rabdomyomlar açısından değil, ritm problemleri açısından da takip edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Tuberoskleroz kompleksi, TSC2, everolimus, kardiyak rabdomyom, Wolff-Parkinson-White

Introduction: We aimed to present a case of tuberous sclerosis complex (TSC) in which the patient's refractory seizures were controlled with everolimus, and their cardiac rhabdomyomas regressed, but their intermittent Wolff-Parkinson-White (WPW) pattern persisted on electrocardiographic monitoring.

Case Presentation: A six-year-old boy was first admitted to our clinic at the age of three months, presenting with generalized clonic seizures lasting one to two minutes and occurring six to seven times a day. His medical history included surgical repair of an omphalocele at two months of age, as well as the detection of multiple cardiac rhabdomyomas and a WPW pattern during cardiac investigations performed to assess other potential systemic involvement associated with omphalocele. His examination revealed no abnormalities except for hypomelanotic macules. Brain magnetic resonance imaging revealed multiple cortical tubers and subependymal nodules. His clinical and neuroradiological findings were consistent with TSC, and a heterozygous likely pathogenic variant of the c.3626T>C p.(Leu1209Pro) was detected in the TSC2 gene. He was started on antiseizure treatment; however, despite trying various combinations of multiple antiseizure medications at the appropriate doses, as well as ketogenic diet therapy, no significant improvement in his seizure frequency or severity was observed. Therefore, everolimus was initiated. Four months after commencing treatment with everolimus, a significant reduction in seizure frequency and severity was noted. During follow-up, his rhabdomyomas completely regressed; however, the intermittent WPW pattern persisted. He is still undergoing follow-up treatment with everolimus and multiple antiseizure medications.

Conclusion: Everolimus, an mTOR pathway inhibitor, is an effective treatment for controlling seizures in patients with drug-resistant TSC. Furthermore, TSC is a rare cause of WPW, and patients should be monitored cardiologically for both rhabdomyomas and rhythm problems.

Keywords: Tuberous sclerosis complex, TSC2, everolimus, cardiac rhabdomyoma, Wolff-Parkinson-White syndrome

Cite this article as: Altıntaş M, Yıldırım M, Ramoğlu MG, Bektaş Ö, Teber S. Tuberosklerozlu Bir Olguda Rabdomyom Gerilemesine Rağmen Devam Eden Wolff-Parkinson-White Paterni ve Everolimus ile Nöbet Kontrolü. YIU Sağlık Bil Derg 2025;(6) Ek 2:34–36. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1839294>

Giriş

Tuberoskleroz kompleksi (TSC), TSC1 ve TSC2 genlerindeki mutasyonlara bağlı mTOR yolağının anormal aşırı aktivasyonunun neden olduğu, dirençli epilepsi, nöromotor ve bilişsel gerilik ve benign kitleler ile karakterize multisistemik bir bozukluktur. (1) Bu yazıda dirençli nöbetleri everolimus ile kontrol altına alınan ve kardiyak rabdomyomlarının regrese olmasına karşın elektrokardiyografik monitörizasyonunda aralıklı Wolff-Parkinson-White (WPW) paterni devam eden bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Altı yaşında erkek hasta tarafımıza ilk kez üç aylıkken, dört gün önce başlayan ve günde 6-7 kez olan 1-2 dakika süreli jeneralize klonik nöbetler ile başvurdu. Hastanın öyküsünde iki aylıkken omfalosel nedeniyle opere olduğu ve omfalosele eşlik edebilecek diğer sistem tutulumlarının değerlendirilmesi için yapılan ekokardiyografide çok sayıda kardiyak rabdomyom ve buna bağlı elektrokardiyografik monitörizasyonda WPW paterni saptandığı öğrenildi. Ebeveynler arasında akrabalık ve ailede bilinen nörolojik hastalık öyküsü yoktu. Hastanın sistemik ve nörolojik muayenesi deride sırtta yerleşimli üç adet 0,5x0,5 cm boyutlarında hipopigmente leke dışında normal sınırlar içerisindeydi. Elektroensefalogram (EEG) solda belirgin bilateral sentrotemporal bölgelerden köken alıp jeneralizasyon gösteren epileptiform anomali ile uyumluydu. Beyin manyetik rezonans görüntüleme bilateral frontal ve sol parietal lobda kortikal ve subkortikal yerleşimli kortikal tuber düşündürür. T1A hiperintens sinyal değişiklikleri ve lateral ventrikül duvarlarında subependimal nodüller saptandı. Hastanın klinik ve nöroradyolojik bulguları TSC ile uyumlu olarak değerlendirildi ve TSC2 geninde c.3626T>C p.(Leu1209Pro) heterozigot olası patojen varyant saptandı.

Başlangıçta hastanın nöbetlerine yönelik fenobarbital tedavisi başlandı; ancak klinik yanıt alınamaması üzerine tedaviye vigabatrin eklendi. İzlemde günde 5-6 kez olan, 30 saniye süreli, jeneralize epileptik spazmlar şeklinde nöbetlerin devam etmesi ve EEG paterninin modifiye hipsaritmi ile uyumlu olması üzerine tedaviye subkutan tetrakozaktid (ACTH) eklendi; ancak yoğun bakım izlemi gerektiren hipertansif değerleri (200/110 mm Hg) olması nedeniyle tedavi beşinci dozda sonlandırıldı. Nöbetlerin devam etmesi üzerine hastaya uygun dozlarda çoklu antinöbet tedavi kombinasyonları uygulandı; ancak belirgin bir klinik yanıt elde edilemedi. Ketojenik diyet, uyum sağlanamaması nedeniyle sürdürülemedi. Nöbet kontrolünün sağlanamaması nedeniyle hastaya 17 aylıkken 5 mg/m²/g dozunda everolimus tedavisi başlandı. Tedavinin dördüncü ayında hastanın nöbet sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma gözlemlendi ve izlemde antinöbet ilaçlarda sadeleştirme yapıldı. Hastanın kardiyoloji takiplerinde 26 aylıkken

rabdomyomlarının tamamen gerilediği, ancak WPW paterninin aralıklı devam ettiği gözlemlendi.

Nöbet kontrolü büyük oranda sağlanan hastanın 3-4 güne bir 1-2 saniye süren bilincin korunduğu fokal motor nöbetleri devam etmekte olup everolimus, vigabatrin, valproat, levetirasetam ve lakozamid çoklu antinöbet tedavileri altında takiplerine devam edilmektedir.

Tartışma

Everolimus bir mTOR yolağı inhibitörü olup TSC-ilişkili dirençli epilepsi varlığında nöbet kontrolünün sağlanmasında etkin ve güvenli bir tedavi seçeneğidir (1). Everolimusun antinöbet etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte mTOR yolağı inhibisyonu ile anormal hücre büyümesinin engellenmesi ve glutamat AMPA reseptörlerinin hücre zarı yüzeyindeki ekspresyonunun azalması ve GLT-1 glutamat taşıyıcı ekspresyonunun artması ile glutamat kaynaklı membran depolarizasyonunun azalması gibi çeşitli mekanizmaların antinöbet etkide rol aldığı düşünülmektedir (2).

TSC olgularında kardiyak rabdomyomlar genellikle asemptomatiktir; ancak nadiren valvüler/ intrakardiyak obstrüksiyona, non-kontraktıl tümör dokularının infiltrasyonu ile konjestif kalp yetmezliğine ve disritmilere neden olabilir (3). TSC, WPW sendromunun nadir nedenlerinden biri olup, bunların tamamına yakını rabdomyomların eşlik ettiği olgulardır (4). Bu olgularda rabdomyomların regresyonu ile birlikte disritminin kaybolması beklenmektedir; ancak nadiren WPW paterni devam edebilmektedir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, rabdomyomlardaki bazı hücrelerin yapısal olarak normal Purkinje hücreleriyle benzerlik gösterdiği ve atriyoventriküler bileşkenen geçen rabdomyomatöz dokunun anormal bir iletim yolu olarak fonksiyon gösterdiği varsayılmıştır ancak rabdomyomların eşlik etmediği veya olgumuzda olduğu gibi regrese olduğu olgularda mekanizma belirsizliğini korumaktadır (3,4).

TSC olgularında konjenital malformasyonlar nadiren bildirilmiş olup, TSC ve konjenital malformasyon birlikteliği yalnızca olgu ve otopsi raporlarıyla sınırlıdır. Literatürde daha önce TSC olgularında diyafram hernisi, trakeoözofageal fistül, megaüreter, korpus kallosum displazisi ve kolon malrotasyonu gibi çeşitli malformasyonlar bildirilmiştir (5). Olgumuz dışında bugüne kadar yalnızca iki TSC olgusunda omfalosel bildirilmiş olup, TSC ve omfalosel ilişkisi belirsizliğini korumaktadır (6,7).

Sonuç olarak, everolimus dirençli nöbetleri olan TSC olgularında nöbet kontrolünün sağlanmasında etkili bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca TSC WPW'nin nadir nedenleri arasında yer almakta olup, hastalar kardiyolojik olarak yalnızca rabdomyomlar açısından değil, ritm problemleri açısından da takip edilmelidir.

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, Knilans TK, McCormack FX, Pounders A, Roberds SL, Rodriguez-Buritica DF, Roth J, Sampson JR, Sparagana S, Thiele EA, Weiner HL, Wheless JW, Towbin AJ, Krueger DA; International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberos Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021 Oct;123:50-66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011>. Epub 2021 Jul 24.
2. Cepeda C, Levinson S, Yazon VW, Barry J, Mathern GW, Fallah A, Vinters HV, Levine MS, Wu JY. Cellular antiseizure mechanisms of everolimus in pediatric tuberous sclerosis complex, cortical dysplasia, and non-mTOR-mediated etiologies. *Epilepsia Open*. 2018 Sep 2;3(Suppl Suppl 2):180-190. <https://doi.org/10.1002/epi4.12253>.
3. Ijaola O, Festus-Abibo LC, Lawani O, Kuku SF. Cardiac involvement (Wolff-Parkinson-White syndrome) in tuberous sclerosis. *Postgrad Med J*. 1994 Feb;70(820):124-7. <https://doi.org/10.1136/pgmj.70.820.124>.
4. Castilla Cabanes E, Lacambra Blasco I. Multiple cardiac rhabdomyomas, Wolff-Parkinson-White syndrome, and tuberous sclerosis: an infrequent combination. *Case Rep Pediatr*. 2014;2014:973040. <https://doi.org/10.1155/2014/973040>. Epub 2014 Sep 22.
5. Noone P, Majid M, Vasu S. Autopsy findings in a case of tuberous sclerosis. *J Forensic Leg Med*. 2009 Aug;16(6):357-61. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2009.01.015>. Epub 2009 Feb 25.
6. Barth PG, Stam FC, von der Harten JJ. Tuberous sclerosis and dysplasia of the corpus callosum. Case report of their combined occurrence in a newborn. *Acta Neuropathol*. 1978 Apr 26;42(1):63-4. <https://doi.org/10.1007/BF01273269>.
7. Eussen BH, Bartalini G, Bakker L, Balestri P, Di Lucca C, Van Hemel JO, Dauwerse H, van Den Ouweland AM, Ris-Stalpers C, Verhoef S, Halley DJ, Fois A. An unbalanced submicroscopic translocation t(8;16)(q24.3;p13.3)pat associated with tuberous sclerosis complex, adult polycystic kidney disease, and hypomelanosis of Ito. *J Med Genet*. 2000 Apr;37(4):287-91. <https://doi.org/10.1136/jmg.37.4.287>.