

# Tuberoskleroz Kompleksinde Kardiyak Rabdomyom, Erken Başlangıçlı Epilepsi ve TAND Spektrumunda Atipik Otizm Komorbiditesi: Bir Olgu Sunumu

## Comorbidity of Cardiac Rhabdomyoma, Early-Onset Epilepsy, and Atypical Autism in the TAND Spectrum in Tuberos Sclerosis Complex: A Case Report

Gül Yücel<sup>ORCID</sup>, Bilge Özgör<sup>ORCID</sup>

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye  
Inönü University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, Malatya, Türkiye

### ÖZ

**Giriş:** Tuberoskleroz kompleksi (TSC), TSC1 veya TSC2 genlerindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, multisistemik hamartomatozise yol açan otozomal dominant bir nörokutanöz sendromdur. Bu olgu sunumu, tuberoskleroz ilişkili nöropsikiyatrik bozukluklar (TAND) spektrumundaki atipik otizm ve erken başlangıçlı epilepsi ile seyreden bir hastayı ele almaktadır.

**Olgu Sunumu:** Yenidoğan döneminde sol ventrikül çıkış yolu darlığına neden olan kardiyak rabdomyom nedeniyle opere edilen erkek hasta, 13-14 aylıkken status epileptikus tablosunda ilk nöbetini geçirmiştir. Yaklaşık dört yaşlarında ise, aktif epileptik anormalilerle ilişkili olduğu düşünülen gelişimsel regresyon ve atipik otizm tanısı almıştır. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde kortikal tuberler ve subependimal nodüller saptanmıştır. Genetik analizde ise TSC1 geninde patojenik bir varyant (c.1309C>T, p.(Arg437Ter)) belirlenmiştir.

**Sonuç:** Bu olgu, TAND ve epilepsiye bağlı gerilemenin gelişim üzerindeki yıkıcı etkisini ve multidisipliner takibin önemini göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Tuberoskleroz kompleksi, tuberoskleroz ilişkili nöropsikiyatrik bozukluklar, TAND, epilepsi, otizm spektrum bozukluğu, gelişimsel regresyon

### ABSTRACT

**Introduction:** Tuberos sclerosis complex (TSC) is an autosomal dominant neurocutaneous syndrome that results from mutations in the TSC1 or TSC2 genes, causing multisystemic hamartomatosis. This case report describes a case with atypical autism and early-onset epilepsy in the spectrum of tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders (TAND).

**Case Presentation:** A male patient who underwent surgery for cardiac rhabdomyoma causing left ventricular outflow tract stenosis in the neonatal period had his first seizure with status epilepticus at the age of 13-14 months. At approximately four years of age, he was diagnosed with developmental regression and atypical autism, thought to be related to active epileptic abnormalities. Cranial magnetic resonance imaging revealed cortical tubers and subependymal nodules. Genetic analysis revealed a pathogenic variant (c.1309C>T, p.(Arg437Ter)) in the TSC1 gene.

**Conclusion:** This case demonstrates the devastating impact of TAND and epilepsy related regression on development and the importance of multidisciplinary follow-up.

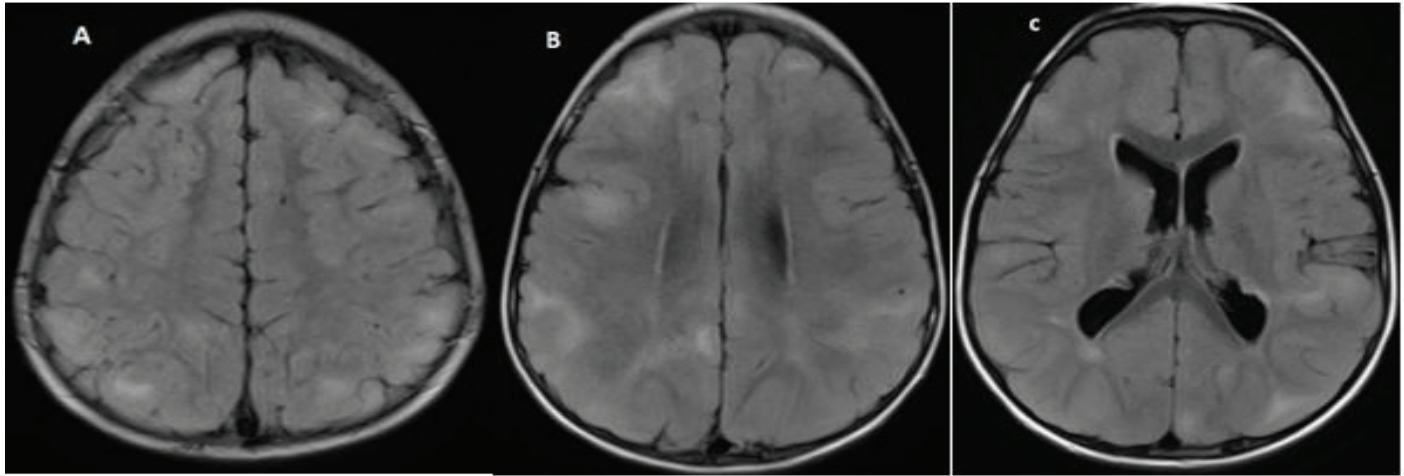
**Keywords:** Tuberos sclerosis complex, tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders, TAND, epilepsy, autism spectrum disorder, developmental regression.

**Cite this article as:** Yücel G, Özgör B. Tuberoskleroz Kompleksinde Kardiyak Rabdomyom, Erken Başlangıçlı Epilepsi ve TAND Spektrumunda Atipik Otizm Komorbiditesi: Bir Olgu Sunumu. YIU Sağlık Bil Derg 2025;(6) Ek 2:30–33. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1839523>

## Giriş

Tuberoskleroz kompleksi (TSC), başta deri, beyin, kalp ve böbrekler olmak üzere birçok organda hamartom gelişimine neden olan genetik bir hastalıktır (1). TSC'nin klinik spektrumu oldukça geniş ve değişkendir. Hastalığa bağlı morbiditenin en önemli nedenleri kardiyak rabdomyomlar, epilepsi ve nörogelişimsel bozukluklardır (1, 2).

TSC'nin neden olduğu nörolojik morbidite büyük ölçüde epilepsi ve TSC ile ilişkili nöropsikiyatrik bozukluklar (TAND) spektrumundan kaynaklanmaktadır (2, 3). TAND, TSC'li bireylerde yaygın olarak görülen beyin işlev bozukluğunun klinik ve işlevsel belirtilerini tanımlayan kapsamlı bir terimdir. TAND, bir şemsiye modeli altında davranışsal, psikiyatrik, entelektüel, akademik, nöropsikolojik ve psikososyal zorlukları



**Şekil 1.** A ve B (Aksiyel FLAIR) görüntülerinde, bilateral serebral subkortikal kesimlerde dağınık yerleşimli hiperintens tuber ile uyumlu lezyonlar görülmektedir. Ayrıca C (Aksiyel FLAIR) görüntüsünde, lateral ventrikül duvarlarında ve periventriküler beyaz cevherde hiperintens milimetrik boyutlu çok sayıda subependimal nodül izlenmektedir.

içeren altı ana alanı kapsar (1-4). TAND, TSC hastalarında oldukça yaygındır; bireylerin %90'ından fazlası yaşamları boyunca bir veya daha fazla TAND belirtisi deneyimler (3,4). Bu nörogelişimsel zorluklar arasında dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve otizm spektrum bozukluğu (OSB) en sık görülenler arasındadır. TSC'li bireyler, %16 ile %61 arasında tahmin edilen yaygınlık oranıyla OSB için yüksek risk altındadır (5-7). Yüksek yaygınlık oranına rağmen, TSC'li bireylerin yalnızca %20'si TAND için uygun değerlendirme ve müdahale almaktadır (1). Bu durum, tanı ve tedaviye erişimdeki ciddi boşluğu gözler önüne sermekte ve bu nedenle tüm TSC hastaları için proaktif ve düzenli TAND taramasının kritik önemini ortaya koymaktadır (1).

Bu olgu sunumu, TSC tanılı bir hastanın karmaşık klinik spektrumunu ele almaktadır. Hasta, yenidoğan döneminde teşhis edilen kardiyak rabdomyom ile başlayan, ardından erken yaşta ortaya çıkan epilepsi nöbetleri ile seyreden bir tablo sergilemiştir. Nöbetler sonrasında gelişimsel gerileme ve atipik otizm tanısı almıştır. Bu olgu, TSC'nin multidisipliner tanı ve takip sürecinin hayati önemini göstermekte; TSC'nin çok sistemli yapısını ve özellikle TAND yönetiminin kritik önemini vurgulamaktadır.

## Olgu Sunumu

Beş yaşında erkek hasta, tanısı konmuş TSC, atipik otizm ve epilepsi nedeniyle çocuk nöroloji kliniği tarafından düzenli olarak takip edilmektedir. Annenin gravida 6, parite 5 olup, miadında sezaryen ile doğum öyküsü mevcuttur. Hastanın anne ve babası arasında akraba evliliği öyküsü bulunmamaktadır. Ailede benzer klinik özellikler gösteren başka bir birey saptanmamış olup, olgu sporadik olarak değerlendirilmiştir. TSC tanısı genetik analiz ile kesinleştirilmiştir. Genetik değerlendirme sonucunda, TSC tip 1 ile ilişkilendirilen TSC1 geninde, ekzon 14'te c.1309C>T (p.(Arg437Ter)) şeklinde heterozigot nonsens bir varyant saptanmıştır ve TSC1 mutasyonu için aile taraması önerilmiştir.

Hastanın TSC'ya ait ilk klinik bulguları yenidoğan döneminde ortaya çıkmıştır; doğumdan yaklaşık 10 gün sonra yapılan ekokardiyografide sol ventrikül çıkış yolunda darlık oluşturan bir rabdomyom saptanmıştır. Yaklaşık 13 günlükken, subaortik bölgedeki bu darlığı oluşturan rabdomyom nedeniyle cerrahi müdahale yapılmıştır. Hastanın ilk başvuru anında yapılan dermatolojik muayenesinde, gövde, kol ve bacaklarda yaygın, çok sayıda beyaz, depigmente makül ve yama görünümüne hipomelanotik makül saptanmıştır. Nefroloji takibinde ise sol böbrek pelvikaliksiyel sisteminde grade II dilatasyon izlenmiş; ancak daha sonraki ultrasonografik incelemelerde herhangi bir kistik veya solid oluşum gözlenmemiştir.

Hastanın ilk nöbeti yaklaşık 13-14 aylıkken ateş yükselmesiyle başlamış ve hızla status epileptikus tablosuna girmiştir. Akut dönemde fenobarbital ile tedaviye başlanmış ve ilerleyen dönemde tedaviye levetirasetam eklenmiştir. Son kontrol itibarıyla hasta yalnızca fenobarbital tedavisiyle takip edilmekte olup, son bir yıldır nöbet geçirmemektedir. Hastanın elektroensefalografi (EEG) takibinde, başlangıçta sağ hemisfer frontotemporal alanlarda epileptik anormallik, daha sonra bilateral aktif multifokal anormallik izlenmiş; ancak nöbet kontrolü sağlandıktan sonraki son kontrol EEG'si normal uyanıklık trasesi olarak raporlanmıştır. Ayrıca hastanın kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi, TSC tanısı için tipik bulguları göstermiştir (Şekil 1).

Hastanın 17 ay 13 günlükken yapılan Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR) sonuçlarına dayanan gelişimsel pediatri ilk değerlendirmesi, ifade edici dil (bir anlamlı sözcük) ve alıcı dil alanlarında destek gerektiren gelişimsel gecikme olduğunu göstermiştir. Dört yaşında yapılan takip değerlendirmesinde hastaya gelişimsel regresyon ve atipik otizm tanısı konulmuştur. Alınan anamnezde, son altı yıldır geçirdiği epilepsi nöbetlerinin ardından gelişimin gerilemesi (regresyon) tariflenmiştir. Bu gerileme; öğrenilmiş kelimelerin unutulması,

göz temasında kısıtlılık ve söylenenleri anlamazlıktan gelme şeklinde kendini göstermiştir. Yapılan gözlemde ise kısıtlı göz teması, komutlara genellikle uymama ve çok sık yüz ekşitme hareketi (stereotipi) saptanmıştır. Çocukluk otizm derecelendirme ölçeği (CARS) değerlendirmesi 36 puan (hafif OSB) olarak sonuçlanmıştır. Tanı, atipik otizm olarak kesinleştirilmiş ve özel eğitim hizmetleri kapsamında otizm modülü ile dil ve konuşma terapisi alması için çocuklar için özel gereksinim raporu (ÇÖZGER) düzenlenmiştir.

Beş yaşındaki son poliklinik değerlendirmesinde, hastanın nöbet durumu kontrol altındadır ve haftada iki seans özel eğitim devam etmektedir. GIDR sonuçlarına göre; ifade edici dil (10 anlamlı sözcük) ve alıcı dil alanlarında ilerleme gözlenmiştir. Bununla birlikte, tüm gelişim alanlarında destek gerektiren gelişimsel gecikme hali devam etmektedir.

## Tartışma

Bu olgu, kardiyak rabdomyom, epilepsi ve atipik otizm bulgularıyla seyreden, multisistem tutulumlu bir klinik tabloya sahip TSC hastasının takip sürecini göstermektedir. Literatürde TSC2 mutasyonlarının, TSC1 mutasyonlarına göre daha ağır epilepsi ve daha düşük bilişsel skorlarla seyrettiği bildirilmektedir (8,9). Ancak sunduğumuz bu olgu, TSC1 mutasyonu taşımasına rağmen, erken başlangıçlı status epileptikus ve sonrasında gelişen ağır gelişimsel regresyon ile literatürdeki “hafif seyirli TSC1” algısının aksine, TAND spektrumunun ne kadar yıkıcı olabileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir. Bu durum, genotipten bağımsız olarak her TSC hastasında erken TAND taramasının önemini kanıtlamaktadır.

Hastada 13-14 aylıkken başlayan ve tekrarlayan epilepsi nöbetleri, nörolojik morbiditenin ana kaynağını oluşturmaktadır. Özellikle dört yaş civarında aktif nöbetlerle ilişkilendirilen gelişimsel regresyon dönemi, bu durumun gelişim üzerindeki yıkıcı etkisini açıkça ortaya koymuştur. Bu klinik gözlem, TSC ile birlikte OSB bulunan çocukların, yalnızca TSC’si olan çocuklara kıyasla daha yüksek genel bilişsel bozukluk riski taşıdığını gösteren literatür bulgularıyla uyumludur (8, 9).

TSC’ye bağlı beyin işlev bozukluğunun klinik sonucu olan TAND entelektüel, akademik, nöropsikolojik ve psikososyal alanlarda zorlukları içerir (10). TSC’li bireylerin %90’ından fazlasının TAND yaşayacak olması ve OSB yaygınlığının da yüksek seyretmesi (%16-61), bu popülasyonda TAND için proaktif taramanın kritik önemini vurgulamaktadır (5, 7). Bir TSC’li bebekte ileride OSB’ye dönüşebilecek en olası spesifik davranışlar; sosyal yaklaşımın niteliği, yüz ifadeleri ve anormal tekrarlayan ilgi ve davranışlardır (11). TAND’ın varlığı, klinik sonuç ve yaşam kalitesiyle yakından ilişkilidir. Ele alınmayan TAND bulguları, hastanın genel sonuçlarının kötüleşmesine önemli ölçüde katkıda bulunur (12).

Bu olguda gözlemlenen regresyon ve otizm gelişimi, ailevi sıkıntılarla da ilişkili olabilen TAND yönetiminin zorluğunu açıkça göstermektedir (13). Bu nedenle klinisyenlerin sadece epilepsi nöbetlerine değil, aynı zamanda anksiyete, dikkat eksikliği, tekrarlayıcı davranışlar ve uyku sorunları gibi TAND’ın diğer belirtilerine karşı da dikkatli olması gerekmektedir (10).

Gelişimsel gecikmenin devam etmesi nedeniyle, hastanın aldığı özel eğitim, otizme yönelik eğitim ve dil konuşma terapisi, TAND yönetiminde hayati öneme sahiptir. Literatür bulguları, subependimal dev hücreli astrositomu (SEGA) olan TSC’li bireylerin OSB’ye sahip olma olasılığının neredeyse iki kat daha fazla olduğunu ve everolimus tedavisinin SEGA boyutunu, nöbetleri ve OSB özelliklerini azalttığını göstermiştir (14).

Sonuç olarak bu olgu, TSC’de erken teşhis, etkin nöbet kontrolü, nörogörüntüleme bulguları ve genetik tanının yanı sıra, TAND (OSB gibi) için düzenli ve proaktif taramanın kritik önemini ortaya koymaktadır. Uzun dönemli klinik sonuçlar açısından multidisipliner bir yaklaşımla kapsamlı tedavi ve takip, bu kompleks hastalığın yönetiminde vazgeçilmezdir.

## Kaynaklar

1. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol.* 2015 Jul;14(7):733-45. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00069-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00069-1).
2. 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-Buritic DF, Roth J, Sampson JR, Sparagana S, Thiele EA, Weiner HL, Wheelus 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.pediatrneurol.2021.07.011>. Epub 2021 Jul 24.
3. de Vries PJ, Whitemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, Hook D, King BH, Sahin M, Jansen A. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol.* 2015 Jan;52(1):25-35. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004>. Epub 2014 Oct 16.
4. de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, Moavero R, Pearson SA, Curatolo P. A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018 Sep;178(3):309-320. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31637>. Epub 2018 Aug 16.
5. Kingswood JC, d’Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, de Vries PJ, Feucht M, Fladrowski C, Gislimberti G, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Nabbout R, O’Callaghan F, Benedik MP, Qin J, Marques R, Sander V, Sauter M, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC; TOSCA consortium and TOSCA investigators. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jan 5;12(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0553-5>.
6. Spurling Jeste S, Wu JY, Senturk D, Varcin K, Ko J, McCarthy B, Shimizu C, Dies K, Vogel-Farley V, Sahin M, Nelson CA 3rd. Early developmental trajectories associated with ASD in infants with tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2014 Jul 8;83(2):160-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000568>. Epub 2014 Jun 11.
7. Numis AL, Major P, Montenegro MA, Muzykewicz DA, Pulsifer MB, Thiele EA. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2011 Mar 15;76(11):981-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182104347>.
8. Jeste SS, Sahin M, Bolton P, Ploubidis GB, Humphrey A. Characterization of autism in young children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2008 May;23(5):520-5. <https://doi.org/10.1177/0883073807309788>. Epub 2007 Dec 26.

9. Mitchell RA, Mitchell M, Williams K. The autism spectrum disorder phenotype in children with tuberous sclerosis complex: A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2022 Oct;64(10):1214-1229. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15307>. Epub 2022 Jun 20.
10. de Vries PJ, Leclezio L, Gardner-Lubbe S, Krueger D, Sahin M, Sparagana S, De Waele L, Jansen A. Multivariate data analysis identifies natural clusters of Tuberous Sclerosis Complex Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND). *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Oct 24;16(1):447. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02076-w>.
11. Capal JK, Williams ME, Pearson DA, Kissinger R, Horn PS, Murray D, Currans K, Kent B, Bebin M, Northrup H, Wu JY, Sahin M, Krueger DA; TACERN Study Group. Profile of Autism Spectrum Disorder in Tuberous Sclerosis Complex: Results from a Longitudinal, Prospective, Multisite Study. *Ann Neurol.* 2021 Dec;90(6):874-886. <https://doi.org/10.1002/ana.26249>. Epub 2021 Oct 29.
12. Rentz AM, Skalicky AM, Liu Z, Wheless JW, Dunn DW, Frost MD, Nakagawa J, Magestro M, Prestifilippo J. Tuberous sclerosis complex: a survey of health care resource use and health burden. *Pediatr Neurol.* 2015 Apr;52(4):435-41. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.11.013>. Epub 2014 Nov 29.
13. Moavero R, Voci A, La Briola F, Matricardi S, Toldo I, Mancardi MM, Negrin S, Messana T, Mazzone L, Valeriani M, Curatolo P, Bruni O. Sleep disorders and neuropsychiatric disorders in a pediatric sample of tuberous sclerosis complex: a questionnaire-based study. *Sleep Med.* 2022 Jan;89:65-70. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.11.010>. Epub 2021 Dec 1.
14. Hwang SK, Lee JH, Yang JE, Lim CS, Lee JA, Lee YS, Lee K, Kaang BK. Everolimus improves neuropsychiatric symptoms in a patient with tuberous sclerosis carrying a novel TSC2 mutation. *Mol Brain.* 2016 May 23;9(1):56. <https://doi.org/10.1186/s13041-016-0222-6>.