

Klasik Tuberoskleroz Bulguları Olmaksızın Hafif Seyirli Bir Aile: TSC2: c.3061G>A (p.Glu1021Lys) Missense Varyantının Fenotipik Etkisi

A Mildly Symptomatic Family Without Classical Tuberos Sclerosis Manifestations: Phenotypic Impact of the TSC2 c.3061G>A (p.Glu1021Lys) Missense Variant

Eyyüp Üçtepe¹, Rahşan Göçmen², F. Müjgan Sönmez³

¹Acıbadem Labgen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Ankara, Türkiye

¹Acıbadem Labgen Genetic Diseases Diagnostic Center, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Türkiye

³Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi, Ankara, Türkiye

³Yüksek İhtisas University, Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases and Pediatric Neurology, Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş: Tuberoskleroz (TSC), TSC1 veya TSC2 genlerindeki patojenik varyantlara bağlı olarak ortaya çıkan ve belirgin fenotipik çeşitlilik gösteren bir nörokutanöz sendromdur. TSC2 varyantları genellikle daha ağır klinik bulgularla ilişkili olmakla birlikte, bazı missense değişiklikler hafif seyirli ve sınırlı bulgulara yol açabilmektedir. Bu çalışmada, TSC2 (NM_000548.5): c.3061G>A, p.(Glu1021Lys) heterozigot değişikliğinin üç bireyde saptandığı bir ailedeki hafif, atipik ve değişken fenotipi sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu: Hastamız ve aile bireylerinde klinik değerlendirme, nörogörüntüleme (Beyin MRG) ve genetik testler uygulandı. Tespit edilen varyantın anne ve bir kız kardeşte de segregasyon çalışması yapıldı. Bulgular, literatürde tanımlanan hafif seyirli TSC2 missense varyantlarıyla karşılaştırıldı. Hastamızda nörolojik gecikme, tedaviye dirençli epilepsi, hipopigmente maküller ve EEG anormallikleri mevcuttu. Yapılan tüm ekzom dizileme çalışmasında TSC2 (NM_000548.5):c.3061G>A (p.Glu1021Lys) varyantı hastamızda heterozigot olarak tespit edildi. Aynı varyantın hipopigmente makülleri bulunan annede ve bir kardeşte; ayrıca gelişme geriliği, tedaviye dirençli epileptik nöbetleri ve beyin MRG’de subkortikal heterotopi olan bir erkek kardeşte de heterozigot olduğu Sanger dizileme ile gösterildi. Sağlıklı kardeşte ise varyant saptanmadı. Aile üyelerinin hiçbirinde kortikal tuber, subependimal nodül (SEN) veya subependimal dev hücreli astrositom (SEGA) bulgusu saptanmadı. Ayrıca renal tutulum (anjyomiyolipom) ve kardiyak rabdomyom gibi TSC’nin tipik majör bulguları da gözlenmedi. Fenotip dağılımı cilt bulgularının baskın olduğu, nörolojik tutulumun hafif olduğu ve görüntüleme bulgularının minimal olduğu bir patern gösterdi.

Sonuç: Bu ailede gözlenen fenotip, TSC2 c.3061G>A (p.Glu1021Lys) varyantının hafif seyirli bir TSC2 missense fenotipi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Aile içinde belirgin intrafamilial heterojenite

ABSTRACT

Introduction: Tuberos sclerosis complex (TSC) is a neurocutaneous disorder caused by pathogenic variants in the TSC1 or TSC2 genes and exhibits marked phenotypic variability. Although TSC2 variants are typically associated with more severe clinical manifestations, certain missense alterations may lead to mild and limited phenotypes. In this report, we describe a family in which the heterozygous TSC2 (NM_000548.5): c.3061G>A, p.(Glu1021Lys) variant was identified in three individuals, and we present the associated mild, atypical, and variable clinical features in these patients.

Case Presentation: Clinical evaluations, neuroimaging (brain MRI), and genetic analyses were conducted in the proband and family members. Segregation analysis of the identified variant was performed in the mother and one sibling. Findings were compared with previously reported mild TSC2 missense variants in the literature. The proband exhibited neurodevelopmental delay, treatment-resistant epilepsy, hypopigmented macules, and EEG abnormalities. Whole-exome sequencing revealed the TSC2 (NM_000548.5): c.3061G>A (p.Glu1021Lys) variant in a heterozygous state. Sanger sequencing confirmed the same heterozygous variant in the mother and in one sibling, both of whom had hypopigmented macules. Other family members suspected of having TSC also demonstrated limited cutaneous features but were not genetically tested due to family preference. None of the affected individuals showed cortical tubers, subependymal nodules (SEN), or subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) on neuroimaging. Likewise, there was no evidence of renal involvement (angiomylipoma) or cardiac rhabdomyoma—typical major features of TSC. The phenotypic distribution was characterized by predominant cutaneous findings, mild neurological involvement, and minimal imaging abnormalities.

Conclusion: The phenotype observed in this family suggests that the TSC2 c.3061G>A (p.Glu1021Lys) variant may be associated with a mild TSC2

Cite this article as: Üçtepe E, Göçmen R, Sönmez FM. Klasik Tuberoskleroz Bulguları Olmaksızın Hafif Seyirli Bir Aile: TSC2: c.3061G>A (p.Glu1021Lys) Missense Varyantının Fenotipik Etkisi. YIU Sağlık Bil Derg 2025;(6) Ek 2:25–26. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1860051>

bulunmakla beraber, SEN ve SEGA gibi yapısal beyin lezyonlarının yokluğu, renal ve kardiyak bulguların olmaması ve cilt bulgularının baskınlığı literatürde tanımlanan hafif TSC2 varyant paternleriyle uyumludur. Bu bulgular, taşıyıcılarda klinik izlemin önemini ve hafif TSC2 fenotiplerinin tanısal açıdan gözden kaçabileceğini vurgulamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Tuberoskleroz, TSC2, p.Glu1021Lys, subependimal nodül, SEGA, hafif fenotip, missense varyant, aile içi heterojenite

missense presentation. Although notable intrafamilial heterogeneity was present, the absence of SEN, SEGA, renal, and cardiac manifestations—combined with predominantly cutaneous findings—is consistent with previously described mild TSC2 variant patterns. These observations highlight the importance of clinical surveillance in carriers and emphasize that mild TSC2 phenotypes may be easily overlooked in diagnostic evaluations.

Keywords: Tuberos sclerosi, TSC2, p.Glu1021Lys, subependymal nodule, SEGA, mild phenotype, missense variant, intrafamilial heterogeneity

Kaynaklar

1. Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, Au KS. Tuberos Sclerosis Complex. 1999 Jul 13 [updated 2024 Aug 1]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026.
2. Farach LS, Northrup H, Nellist M, van Unen L, Hillman P, Klonowska K, Ekong R, Crino PB, Au KS. Mild TSC phenotype and non-penetrance associated with a frameshift variant in TSC2 prompts caution in evaluating pathogenicity of frameshift variants. *Gene*. 2023 Aug 15;877:147566. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147566>. Epub 2023 Jun 11.
3. Fox J, Ben-Shachar S, Uliel S, Svirsky R, Saitsu H, Matsumoto N, Fattal-Valevski A. Rare familial TSC2 gene mutation associated with atypical phenotype presentation of Tuberos Sclerosis Complex. *Am J Med Genet A*. 2017 Mar;173(3):744-748. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38027>. Epub 2017 Jan 27.