

Tuberoskleroz: Olgu Sunumu ve Nörolojik Takip Tuberous Sclerosis: A Case Report with Neurological Follow-up

Nilay Aktar Ulukapı¹, Deniz Yüksel²

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etilik Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Health Sciences University, Etilik City Hospital, Department of Pediatric Neurology, Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş: Tuberoskleroz kompleksi (TSC), dirençli epilepsi ve nörogelişimsel gecikme ile seyrebilen nadir bir nörokutanöz sendromdur. Bu olguda, intrauterin dönemde TSC2 mutasyonu saptanan ve erken dönemde antiepileptik politerapi ile mTOR inhibitörü tedavisi başlanan bir hastanın epilepsi seyri ve nörogelişimsel izlemi sunulmaktadır.

Olgu Sunumu: Term, 3700 gram doğan kız olgu antenatal dönemde TSC2 heterozigot de novo mutasyonu ile tanı almıştı. Postnatal 11. günde fokal nöbet ile başvuran hastanın kraniyal MRG'sinde subependimal nodüller ve kortikal tüberler saptandı. Ekokardiyografide multiple kardiyak rbdomyomlar, elektrokardiyografide Wolff-Parkinson-White paterni ve 300/dk'ya ulaşan SVT atakları tespit edildi. Kardiyak bulgular ve aritmi nedeniyle neonatal dönemde everolimus başlandı. Postnatal 53. günde günde 3-4 kez tekrarlayan tonik nöbetler gelişmesi üzerine tedaviye levetirasetam ve vigabatrin eklendi. Üç buçuk aylıkken nöbet semiyolojisi boş bakma, tonik kasılma ve myoklonilere evrildi. Topiramate eklenmesiyle nöbet sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma sağlandı. Dokuz aylık kontrolde nöbetler kısa süreli ve seyrek olup, motor gelişim başını tutmaya ve desteksiz oturmaya ulaşmıştı.

Sonuç: Bu olgu, TSC'de erken tanı ve erken mTOR inhibitörü kullanımı ile uygun nöbet önleyici ilaç kombinasyonu tedavisinin nöbet kontrolünde etkili olabileceğini göstermektedir. Dirençli epilepsiye rağmen nörogelişimsel basamakların korunması, erken mTOR inhibitörü tedavisinin olası nöroprotektif etkisine işaret edebilir.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, nörogelişim, tuberoskleroz kompleksi

ABSTRACT

Introduction: Tuberous sclerosis complex (TSC) is a rare neurocutaneous syndrome that may present with refractory epilepsy and neurodevelopmental delay. This case presents the epilepsy course and neurodevelopmental follow-up of a patient diagnosed with TSC2 mutation in the intrauterine period and treated with early antiepileptic polytherapy combined with mTOR inhibitor therapy.

Case Presentation: A term female infant weighing 3700 grams was diagnosed with TSC2 heterozygous de novo mutation antenatally. She presented with focal seizures on postnatal day 11; cranial MRI revealed subependymal nodules and cortical tubers. Echocardiography showed multiple cardiac rhdomyomas, and ECG demonstrated Wolff-Parkinson-White pattern with SVT episodes reaching 300 bpm. Everolimus was initiated in the neonatal period due to cardiac findings and arrhythmia. Following the development of tonic seizures occurring 3-4 times daily on postnatal day 53, levetiracetam and vigabatrin were added. At three and a half months, seizure semiology evolved to staring spells, tonic contractions, and myoclonus; addition of topiramate resulted in significant reduction in seizure frequency and severity. At nine months, seizures were brief and infrequent, and motor development had progressed to head control and unsupported sitting.

Conclusion: This case demonstrates that early diagnosis, early mTOR inhibitor use, and appropriate antiepileptic drug combination therapy may be effective for seizure control in TSC. Preservation of neurodevelopmental milestones despite refractory epilepsy may indicate potential neuroprotective effects of early mTOR inhibitor therapy.

Keywords: Epilepsy, neurodevelopment, tuberous sclerosis complex

Cite this article as: Aktar Ulukapı N, Yüksel D. Tuberoskleroz: Olgu Sunumu ve Nörolojik Takip. YIU Saglik Bil Derg 2025;(6) Ek 2:27-29. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1864847>

Giriş

Tuberoskleroz kompleksi (TSC), TSC1 veya TSC2 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanan, mTOR yolağının aşırı aktivasyonu ile karakterize bir nörokutanöz sendromdur (1). Epilepsi,

TSC'nin en önemli nörolojik bulgusudur ve hastaların yaklaşık %85'inde görülmektedir (2). TSC ilişkili epilepsi genellikle yaşamın ilk yılında başlamakta ve sıklıkla çoklu antiepileptik ilaçlara dirençli seyretmektedir.

Vigabatrin, TSC ilişkili infantil epileptik spazmlarda birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (3). Güncel çalışmalar, pre-semptomatik vigabatrin tedavisinin nöbet başlangıcını geciktirebildiğini ve infantil spazm insidansını azaltabildiğini göstermiştir (4). Ancak fokal nöbetler ve myoklonik nöbetlerin eklenmesi durumunda politerapi gereksinimi doğmaktadır. mTOR inhibitörü everolimus, TSC ilişkili subependimal dev hücreli astrositolar ve dirençli epilepside onaylı olup, erken başlangıçlı tedavinin nörogelişimsel sonuçlar üzerinde olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir (5,6).

2024 yılında güncellenen TSC epilepsi yönetimi kılavuzları, pre-semptomatik müdahaleler, mTOR inhibisyonu, kanabidiol ve epilepsi cerrahisinin etkili stratejiler olarak değerlendirilmesini önermektedir (7). Güncel olarak devam eden PROTECT çalışması, dört ayın altındaki bebeklerde pre-semptomatik mTOR inhibitör tedavisinin uzun dönem nöropsikolojik sonuçlarını araştırmaktadır (8).

Bu olguda, antenatal dönemde TSC2 mutasyonu saptanan bir hastanın epilepsi yönetimi ve 11 aylık nörogelişimsel izlemi sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Antenatal genetik incelemede TSC2 heterozigot de novo mutasyonu saptanan kız olgu, term, 3700 gram doğdu. Postnatal 11. günde bilateral fokal atımlar şeklinde nöbet izlenmesi üzerine yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı.

Görüntüleme Bulguları: Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bilateral subependimal nodüller ve multipl kortikal tuberler saptandı. Ekokardiyografide multiple kardiyak rabdomyolar izlendi; elektrokardiyografide Wolff-Parkinson-White paterni ve 300/dk'ya ulaşan supraventriküler taşikardi (SVT) atakları tespit edildi.

Tedavi Süreci: Kardiyak rabdomyolar ve aritmi nedeniyle neonatal dönemde everolimus tedavisi başlandı. Postnatal 53. günde beslenme sonrası desatürasyon ile seyreden, günde 3-4 kez tekrarlayan tonik nöbetler gelişti. Levetirasetam ve vigabatrin tedaviye eklendi; B6 vitamini ve taurin desteği başlandı.

Hasta 3,5 aylıkken nöbet semiyolojisi değişti: Günde 5-6 kez boş bakma, tonik kasılma ve myoklonik atımlar gözlemlendi. Elektroensefalografide (EEG) multifokal epileptiform aktivite ve sol posterior bölgede iktal aktivite izlendi. Topiramate eklenmesiyle nöbet sıklığı ve şiddetinde belirgin azalma sağlandı.

İzlem: Dokuz ay 20 günlük son kontrolünde nöbetler çok kısa süreli ve seyrek olarak devam etmekteydi. Motor gelişim değerlendirildiğinde hastanın başını tuttuğu ve desteksiz oturabildiği görüldü. Hipopigmente maküllerin everolimus tedavisiyle silikleştiği tespit edildi.

Tartışma

TSC ilişkili epilepsi, yaşamın ilk aylarında başlayabilen ve nörogelişimsel sonuçları olumsuz etkileyen önemli bir morbidite nedenidir (2). Erken tanı ve tedavi, nöbet kontrolü ve nörogelişimsel prognoz açısından kritik öneme sahiptir.

Vigabatrin, TSC ilişkili infantil spazmlarda etkinliği kanıtlanmış birinci basamak tedavidir (3). Ekim 2025'te yayımlanan bir meta-analiz, önleyici vigabatrin tedavisinin epilepsi gelişimini önleyebileceğini ve kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermiştir (4). Olgumuzda vigabatrin başlangıçta etkili olmuş, ancak semiyolojinin myoklonik nöbetlere evrilmesiyle topiramate eklenmesi gerekmiştir.

Everolimus, mTOR yolağını inhibe ederek TSC'deki hamartom büyümesini baskılamaktadır. EXIST-3 çalışması, everolimus'un TSC ilişkili dirençli epilepside ek tedavi olarak etkinliğini göstermiştir (9). Güncel literatürde antenatal everolimus tedavisinin fetal kardiyak rabdomyolarda tümör regresyonu ve nöbet-serbest neonatal sonuç sağladığı olgu raporları mevcuttur (10). Olgumuzda everolimus postnatal dönemde başlanmış olup, antenatal başlangıçlı olgulardan farklı olarak nöbet gelişimi gözlenmiştir. Bu durum, mTOR inhibitör tedavisinin zamanlama açısından kritik bir pencereye sahip olabileceğini düşündürmektedir.

2024 yılında güncellenen TSC epilepsi kılavuzları, pre-semptomatik müdahalelerin önemini vurgulamaktadır (7). PROTECT çalışması, dört ayın altındaki bebeklerde pre-semptomatik sirolimus tedavisinin uzun dönem sonuçlarını araştırmakta olup, erken mTOR inhibisyonunun nörogelişimsel faydalarını değerlendirmektedir (8). Olgumuzda erken everolimus tedavisine rağmen nöbet gelişmiş olsa da, nörogelişimsel basamakların görece korunması, erken mTOR inhibisyonunun potansiyel nöroprotektif etkilerine işaret edebilir.

Sonuç

Bu olgu, TSC'de antenatal tanının erken müdahale imkanı sağladığını ve mTOR inhibitörleri ile anti-epileptik kombinasyon tedavisinin nöbet kontrolü ve nörogelişimsel prognoz üzerinde olumlu etkileri olabileceğini vurgulamaktadır. Postnatal ve antenatal mTOR inhibitör başlangıç zamanlamasının karşılaştırmalı çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Northrup H, Krueger DA; International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberos sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013 Oct;49(4):243-54. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001>.
2. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1236-41. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x>. Epub 2009 Dec 22.

3. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, Aronica E, Ferreira JC, Feucht M, Hertzberg C, Jansen AC, Jansen F, Kotulska K, Moavero R, O'Callaghan F, Papavasiliou A, Tzadok M, Jóźwiak S. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Sep;22(5):738-748. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.05.006>. Epub 2018 May 24.
4. 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.
5. Saffari A, Brösse I, Wiemer-Kruel A, Wilken B, Kreuzaler P, Hahn A, Bernhard MK, van Tilburg CM, Hoffmann GF, Gorenflo M, Hethey S, Kaiser O, Kölker S, Wagner R, Witt O, Merckenschlager A, Möckel A, Roser T, Schlump JU, Serfling A, Spiegler J, Milde T, Ziegler A, Syrbe S. Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age - a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 May 3;14(1):96. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1077-6>.
6. Overwater IE, Rietman AB, Mous SE, Bindels-de Heus K, Rizopoulos D, Ten Hoopen LW, van der Vaart T, Jansen FE, Elgersma Y, Moll HA, de Wit MY; ENCORE Expertise Centre for Neurodevelopmental Disorders. A randomized controlled trial with everolimus for IQ and autism in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2019 Jul 9;93(2):e200-e209. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007749>. Epub 2019 Jun 19.
7. 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).
8. Driedger JH, Schröter J; PROTECT-Study Group; Syrbe S, Saffari A. Long-term neuropsychologic outcome of pre-emptive mTOR inhibitor treatment in children with tuberous sclerosis complex (TSC) under 4 months of age (PROTECT), a two-arm, randomized, observer-blind, controlled phase IIb national multicentre clinical trial: study protocol. *Orphanet J Rare Dis*. 2025 Jan 6;20(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03495-1>.
9. 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.
10. Sai Nikhitha Malapati, Sai Geethika Malapati, Shyam Sunder Muktinootalapati. From cure to crisis: Rifampicin-induced thrombocytopenia in spinal tuberculosis, *Indian Journal of Case Reports*: Vol. 11 No. 7 (2025): July. <https://doi.org/https://doi.org/10.32677/ijcr.v11i8.5666>.