

Tuberosklerozda mTOR İnhibitörleri ve Diğer Tedaviler mTOR Inhibitors And Other Treatment Modalities in Tuberous Sclerosis

Sebahattin Vurucu[®]

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Health Sciences University, Gülhane Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş: Tuberoskleroz kompleksi (TSC), otozomal dominant geçişli ve çoklu organ sistemlerini etkileyen genetik bir hastalık olup santral sinir sistemi, deri, böbrekler, kalp, akciğerler ve gözde hamartomatöz lezyonlarla karakterizedir. Klinik seyri değişken olmakla birlikte prognoz büyük ölçüde nörolojik ve sistemik tutulumla ilişkilidir. TSC’de epilepsi, nöropsikiyatrik bozukluklar, deri ve ağız-dış lezyonları, göz tutulumu, böbrek ve akciğer hastalığı, kalp tutulumu ile beyin tümörleri tedavi gerektiren başlıca klinik durumlardır. Güncel yaklaşımlar semptom kontrolü ve yaşam kalitesinin artırılmasını hedeflemekte olup mTOR inhibitörleriyle hedefe yönelik tedavi olanakları genişlemiştir.

Sonuç: TSC’de tedavi, çoklu sistem tutulumuna bağlı olarak bireyselleştirilmiş ve multidisipliner olmalıdır. Epilepsi yönetiminde vigabatrin ilk basamakta yer alırken, dirençli olgularda alternatif antinöbet ilaçları, kanabidiol ve everolimus kullanılabilir. Gerekğinde cerrahi girişimler, lazer ablasyon, ketojenik diyet ve nörostimülasyon yöntemleri uygulanır. Çoğu organ tutulumu asemptomatik olup izlem yeterliyken, klinik sorun oluşturan durumlarda topikal veya sistemik mTOR inhibitörleri ile cerrahi ve girişimsel tedaviler gündeme gelmektedir. Erken tanı ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları TSC’li bireylerin prognozunu ve yaşam kalitesini belirgin biçimde iyileştirmektedir.

Anahtar Sözcükler: Tuberoskleroz kompleksi, epilepsi, mTOR inhibitörleri, tedavi yaklaşımı

ABSTRACT

Introduction: Tuberous sclerosis complex (TSC) is an autosomal dominant genetic disorder affecting multiple organ systems and is characterized by hamartomatous lesions in the central nervous system, skin, kidneys, heart, lungs, and eyes. Although its clinical course is variable, prognosis is largely determined by the extent of neurological and systemic involvement. Epilepsy, neuropsychiatric disorders, cutaneous and oral-dental lesions, ophthalmic involvement, renal and pulmonary disease, cardiac manifestations, and brain tumors are the main clinical conditions requiring treatment in TSC. Current therapeutic approaches aim to control symptoms and improve quality of life, and targeted treatment options have expanded considerably with the introduction of mTOR inhibitors.

Conclusion: Treatment of TSC should be individualized and managed within a multidisciplinary framework due to its multisystem involvement. Vigabatrin is recommended as the first-line therapy for epilepsy, while alternative antiepileptic medications, cannabidiol, and everolimus may be used in drug-resistant cases. When necessary, surgical interventions, laser ablation, ketogenic diet, and neurostimulation therapies can also be applied. Most organ manifestations are asymptomatic and require only regular follow-up; however, topical or systemic mTOR inhibitors as well as surgical and interventional treatments are indicated in clinically significant cases. Early diagnosis and personalized treatment strategies significantly improve long-term prognosis and quality of life in individuals with TSC.

Keywords: Tuberous sclerosis complex, epilepsy, mTOR inhibitors, treatment approach

Cite this article as: Vurucu S. Tuberosklerozda mTOR İnhibitörleri ve Diğer Tedaviler. YIU Sağlık Bil Derg 2025;(6) Ek 2:16-19. <https://doi.org/10.51261/yiu.2026.1865662>

Giriş

Tuberoskleroz kompleksi (TSC), otozomal dominant kalıtılan ve çoklu organ sistemlerini etkileyen genetik bir hastalıktır. Klinik spektrumu geniş olup santral sinir sistemi, deri, böbrekler, kalp, akciğerler ve gözler başta olmak üzere pek çok organda hamartomatöz lezyonlarla karakterizedir. Hastalığın seyri bireyler arasında belirgin farklılıklar gösterebilmekte ve morbidite ile mortaliteyi büyük ölçüde nörolojik ve sistemik

tutulunun derecesi belirlemektedir. Bu nedenle TSC’de erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımlarının planlanması büyük önem taşımaktadır.

Tuberosklerozda tedavi edilmesi gereken durumlar; epilepsi, nöropsikiyatrik bozukluklar, deri lezyonları, ağız ve diş lezyonları, oftalmik tutulum, böbrek hastalığı, akciğer hastalığı, kalp tutulumu ve beyin tümörleridir (1-4).

Tuberosklerozda epilepsi tedavisi

1. Önleyici tedavi.

Önleyici vigabatrin (VGB) tedavisi; henüz nöbet geçirmeyen ancak EEG'lerinde ilk kez epileptiform aktivite saptanan TSC'li hastaların VGB (100-150 mg/kg/gün) ile tedavisi (5)

Önleyici mTOR inhibitörü tedavisi; hayvan modelleri ve bazı klinik vaka raporları mTOR inhibitörleri ile doğum öncesi tedavinin tümör boyutlarını küçülebileceği ve potansiyel olarak epilepsi, nöropsikiyatrik problemler gibi diğer sonuçları iyileştirebileceğine dair cesaret verici kanıtlar sunmaktadır (6)

2. Semptomatik tedavi

Anti nöbet ilaç (ANİ) tedavisi; uygun ANİ seçimi nöbet tipine bağlıdır. TSC'de infantil spazm nöbetlerinin tedavisinde VGB birinci basamak tedavi seçeneğidir. ACTH veya prednizolon alternatif tedavilerdir. TSC'de fokal nöbetlerin tedavisinde de VGB birinci basamak tedavi seçeneğidir. Diğer ANİ'ler alternatif olarak kullanılabilir. (karbamazepin, okskarbazepin, levetirasetam ve zonisamid, vs.) VGB'yi 1. basamak tedavi olarak kullanma konusunda endişelere yol açan durumlar görme alanı defekti ve beyin MR anormallikleridir. VGB kaynaklı retinal toksisitenin, ışık maruziyeti veya taurin eksikliği ile yakından ilişkili olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur. VGB kullanan hastalar, ışık maruziyetinin en aza indirilmesinden ve diyetle alınan taurin takviyelerinden fayda görebilirler (Doz; Yetişkinler: 1-6 mg/kg, Çocuklar: 50-75 mg/kg, Bebekler: 100-150 mg/kg). Manyetik rezonans görüntüleme VGB ile ilişkili doza bağlı asemptomatik ve geri dönüşümlü T2 ağırlıklı sinyal değişiklikleri (intramyelinik ödem veya aksonal dejenerasyon ?) görülebilir. Bu durum nadiren vaka bazında hiperkinetik hareket bozukluğu veya akut ensefalopatiye neden olabildiği de bildirilmiştir. Diğer nöbet tiplerinde ilk ANİ seçimi nöbet tipi veya sendromu, yan etki riski, ilaç-ilaç etkileşimleri ve bireysel hasta özellikleri gibi genel tedavi prensipleri dikkate alınarak yapılmalıdır. Tedaviye yanıtızsızlık; ilk olarak başlanan VGB tedavisine iki hafta içinde yanıt alınmazsa alternatif ANİ tedavilerine geçilmelidir. İki adet uygun ANİ tedavisine rağmen yanıt alınmazsa Kanabidiol (CBD) (\pm Klobazam) tedaviye eklenmelidir. Dirençli nöbetlerde 4. basamakta Everolimus tedavisi başlanmalıdır (Everolimus 2017'de AB ve 2018'de ABD de TSC ile ilişkili parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan ≥ 2 yaşlarındaki hastaların ek tedavisi için onaylanmış bir tedavi seçeneğidir). CBD'nin diğer etki mekanizmaları yanında mTOR yolunun modülasyonu yoluyla da anti-epileptik etkinlik gösterebileceği, dolayısıyla bu durumun TSC'ye bağlı epilepsi tedavisinde özellikle önemli olabileceği değerlendirilmiştir. CBD, ABD'de ≥ 1 yaş ve AB'de ≥ 2 yaş TSC ile ilişkili nöbetler için onaylanmıştır. Everolimus için önerilen başlangıç oral doz, günde bir kez, 5 mg/m² dir, doz 5-15 ng/mL'lik dip konsantrasyonlara ulaşıncaya kadar haftalık 5 mg'ı aşmayacak şekilde artırılmalıdır (1-3,7,8).

Epilepsi cerrahisi; özellikle birincil epileptojenik odak olarak glionöronal hamartom (tüberkül) tespit edildiğinde tubektomi ilk tedavi seçeneğidir. Genel olarak erken cerrahi tedavi (2 ANİ a yanıtızsızlık) uzun süreli nöbetsizlik oranları ve bilişsel ve dil becerilerinde olumlu gelişmelerle ilişkili olarak saptanmıştır (8)

Lazer İnterstisyel Termal Terapi; iki yaş ve üzerindeki dirençli epilepsili hastalarda giderek daha fazla kullanılan, cerrahiye alternatif minimal invaziv bir nöroşirürji tekniğidir. (5,8) Ketojenik diyet tedavisi; nöbetleri kontrol etmeye yardımcı olabilir. Özellikle cerrahi müdahaleye uygun olmayan, ilaca dirençli epilepsisi olan, küçük yaş grubundaki TSC'li hastalar için değerlendirilmelidir (1,2,5,8)

Nörostimülasyon; VNS cerrahiye uygun olmayan ve dirençli epilepsisi olan TSC'li hastalar için en iyi çalışılmış nörostimülasyon tedavi seçeneğidir. Duyarlı nörostimülasyon ve derin beyin stimülasyonu da yapılabilir (1,2,3,8)

TS'de epilepsi tedavi araştırmaları

Metformin, bumetanid, stiripentol, aspirin, ganaxolone, CBD'nin yapısal bir analogu olan LRP-661 ve bexicaserin gibi diğer bazı ajanlar epilepsi tedavisi için araştırılmaktadır. Adenovirüs-9 vektörü yoluyla yoğunlaştırılmış tuberin verilmesini içeren gen terapisi bir fare modelinde umut verici sonuçlar göstermiştir (8).

Tuberosklerozda nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisi

TSC'li hastaların çoğunda eşlik eden nöropsikiyatrik bozukluklar bulunur.

Her hasta nöropsikiyatrik bozuklukların optimal tedavisi için psikiyatri bölümüne yönlendirilmelidir (duruma göre; erken müdahale ve bireysel eğitim programları, özel eğitim hizmetleri, diğer akademik, sosyal ve mesleki destekler ve ilaç tedavileri uygulanmalı (1-4).

Tuberosklerozda deri lezyonlarının tedavisi

Hipopigmente maküller güneş yanığına duyarlıdır. Ayrıca yüz anjiyofibromlarının gelişiminde ultraviyole kaynaklı DNA hasarı rol oynayabilir. TSC'li bireylerin güneşten korunmaları önerilir. Genelde deri lezyonları tedavi gerektirmez. Ancak, boyut veya sayı bakımından hızla değişen ve ağrıya, kanamaya, işlevsel bozukluğa veya sosyal sorunlara neden olan deri lezyonları için tedavi önerilebilir. Tedavide lazer tedavisi, elektrokoterizasyon ve cerrahi eksizyon (ergenlik sonrası) yapılabilir. Tedavide etkili olabileceği gösterilmiş olsa da yan etkilerinden dolayı mevcut kılavuzlar oral mTOR inhibitörlerinin rutin kullanımını önermemektedir. Sınırlı sayıdaki veriler topikal Sirolimus jelinin, ≥ 6 yaş hastalarda yüz anjiyofibromları, tırnak fibromları ve hipomelanotik maküllerin tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir (3,4,8)

Tuberosklerozda diş ve ağız lezyonlarının tedavisi

Diş çukurları nadiren semptomattır; ancak hastanın diş çürüğü geliştirme riski yüksekse, fissür örtücülerle tedavi edilebilir, semptomatik olan oral fibromlar cerrahi olarak çıkarılabilir ancak tekrarlayabilir (1-4,8).

Tuberosklerozda göz tutulumunun tedavisi

Retinal astrositik hamartomların çoğu görme kaybına neden olmaz ve güvenle takip edilebilir. Ancak görmeyi tehdit eden retinal hamartomlar lazer fotokoagülasyon, fotodinamik terapi ve intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü dahil olmak üzere çeşitli tedavilerden fayda görebilir (1-4,8).

Tuberosklerozda kardiyak tutulumun tedavisi

TSC'li fetüs veya yenidoğanlarda görülen kardiyak rabdomyomların çoğu, bebeklik döneminde kendiliğinden geriler ve semptomatik olmadığı sürece tedavi gerektirmez.

Bazıları önemli hemodinamik bozulma veya aritmilere neden olabilir ki bunlarda cerrahi tedavi gerekebilir. Bazı yayınlarda mTOR inhibitörleri (Sirolimus veya Everolimus [1-6 mg/gün]) ile maternal tedavinin fetal TS ile ilişkili kardiyak rabdomyomu kademeli olarak küçülttüğü bildirilmiştir (1-4,8).

Tuberoskleroz'da Böbrek Hastalığının Tedavisi

Tedavi Açısından AML Değerlendirilmesi

Tedavi açısından soliter anjiomyolipom (AML), malign dönüşüm riski olmayan ve kanama riski düşük olan AML tedavisiz takip edilebilir. Stabil veya yavaş büyüyen, kanama riski düşük olan multipl AML'li hastalarda sadece gözlem yapılabilir. Hızla büyüyen birden fazla AML'si olan hastalarda mTOR inhibitörü (tipik olarak Everolimus) ile tedaviye başlanması önerilmektedir (1-4,8).

Malign Dönüşüm Riski

Görüntüleme de yağ açısından fakir AML'ler (epiteloid AML'ler) malign dönüşüm riski taşır; dolayısı ile bu hastalar cerrahi olarak tedavi edilmelidir.

Kanama Riski

AML çapı >6 cm, intralezyonel anevrizma çapı >5 mm ve büyüme hızı >2,5 mm/yıl, koagülopati veya kontrolsüz hipertansiyon varsa kanama riski yüksektir. Bu hastalara da selektif arteriyel embolizasyon tedavisi önerilmektedir.

Tuberosklerozda Akciğer Hastalığının Tedavisi

Normal veya hafif akciğer fonksiyon bozukluğu (FEV 1 değeri normalin %70-80'i) olan lenfanjioleiomyomatozisli (LAM) hastalarda destek tedavisi yeterlidir.

Orta veya şiddetli akciğer fonksiyon bozukluğu olan (FEV 1 değeri normalin <%70) LAM'lı hastalarda birinci basamak

tedavi Sirolimus, ikinci basamak tedavi Everolimus'tur. mTOR inhibitörlerine dirençli ileri evre LAM hastalar için akciğer nakli ana tedavi seçeneğidir (1-4,8).

Tuberoskleroz'da Beyin Tümörlerinin Tedavisi

TSC ile ilişkili beyin tümörleri için ana tedavi seçenekleri lazer ablasyon, açık cerrahi rezeksiyon ve Everolimus ile tıbbi tedavidir. Bu seçenekler arasındaki seçim bireysel koşullara bağlı olacaktır. Çoğu durumda lazer tedavisi veya açık cerrahiden önce Everolimus denenmesi önerilmektedir. Everolimus, semptomatik subependimal dev hücreli astrositomların (SEGA) tedavisi için ≥ 1 yaş hastalarda onaylanmıştır. Önerilen başlangıç oral dozu, günde bir kez 4,5 mg/m² dir, doz 5-15 ng/ml'lik dip konsantrasyonlara ulaşıncaya kadar haftalık 5 mg'ı aşmayan artışlarla artırılmalıdır.

Lazer ile tümör küçültme veya ablasyon, cerrahi rezeksiyondan daha az invaziv olduğundan çoğu büyüyen SEGA için tercih edilecek tedavi seçeneğidir. Ancak çok büyük SEGA'lar (≥ 2 cm), akut hidrosefali veya hidrosefali riski ve tümörün bazal ganglionlara yayılması durumlarında genellikle açık cerrahi rezeksiyon tercih edilir (1-4,8).

Sonuç

Tuberoskleroz'da tedavi edilmesi gereken durumlar; epilepsi, nöropsikiyatrik bozukluklar, deri lezyonları, ağız ve diş lezyonları, göz ve kalp tutulumu, böbrek ve akciğer hastalığı ve beyin tümörleridir. TSC'de epilepsi tedavisinde önleyici vigabatrin (VGB) ve mTOR inhibitörü tedavileri ve semptomatik tedavide de ANİ tedavileri bulunmaktadır. TSC'de infantil spazm ve fokal nöbetlerin tedavisinde VGB, birinci basamak tedavi seçeneğidir. İlk olarak başlanan VGB tedavisine iki hafta içinde yanıt alınmazsa alternatif ANİ tedavilerine geçilmelidir. İki adet uygun ANİ tedavisine rağmen yanıt alınmazsa kanabidiol tedaviye eklenmeli, dirençli nöbetlerde 4. basamakta everolimus tedavisi başlanmalıdır. Duruma göre epilepsi tedavisinde cerrahi tedavi, lazer interstisyel termal terapi, ketojenik diyet tedavisi ve nörostimülasyon tedavileri de kullanılabilir. TSC'de deri lezyonları genelde tedavi gerektirmez. Ancak gerekirse sınırlı sayıdaki veriler topikal Sirolimus jelinin, ≥ 6 yaş hastalarda yüz anjiyofibromları, tırnak fibromları ve hipomelanotik maküllerin tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. TSC'li fetüs veya yenidoğanlarda görülen kardiyak rabdomyomların çoğu, bebeklik döneminde kendiliğinden geriler ve semptomatik olmadığı sürece tedavi gerektirmez. Malign dönüşüm riski olmayan ve kanama riski düşük olan böbrek anjiomyolipomlar tedavisiz takip edilebilir. Ancak duruma göre cerrahi tedavi, selektif arteriyel embolizasyon veya mTOR inhibitörü ile tedavi gerekebilir. TSC ile ilişkili beyin tümörleri için ana tedavi seçenekleri lazer ablasyon, açık cerrahi rezeksiyon ve Everolimus ile tıbbi tedavidir. Bu seçenekler arasındaki seçim, bireysel koşullara bağlı 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, 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 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.
2. Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr Ann.* 2017 Apr 1;46(4):e166-e171. <https://doi.org/10.3928/19382359-20170320-01>.
3. Islam MP. Tuberous Sclerosis Complex. *Semin Pediatr Neurol.* 2021 Apr;37:100875. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100875>. Epub 2021 Feb 11.
4. Valente KD, Sampaio LB, Vincentiis S, Pinto ALR, Montenegro MA. Tuberous Sclerosis Complex: An updated in the treatment of epilepsy for early careers. *Epilepsy Behav.* 2025 Jun;167:110396. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2025.110396>. Epub 2025 Apr 1.
5. Uliel-Sibony S, Chernuha V, Meirson H, Fattal-Valevski A. Medical treatment of tuberous sclerosis-related epilepsy. *Childs Nerv Syst.* 2020 Oct;36(10):2511-2517. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04772-7>. Epub 2020 Aug 22.
6. Previtali R, Prontera G, Alfei E, Nespoli L, Masnada S, Veggiotti P, Mannarino S. Paradigm shift in the treatment of tuberous sclerosis: Effectiveness of everolimus. *Pharmacol Res.* 2023 Sep;195:106884. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106884>. Epub 2023 Aug 6.
7. Specchio N, Nabbout R, Aronica E, Auvin S, Benvenuto A, de Palma L, Feucht M, Jansen F, Kotulska K, Sarnat H, Lagae L, Jozwiak S, Curatolo P. Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2023 Nov;47:25-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2023.08.005>. Epub 2023 Aug 30. Erratum in: *Eur J Paediatr Neurol.* 2024 Jul;51:149-150. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2023.12.004>.
8. Salussolia CL, Klonowska K, Kwiatkowski DJ, Sahin M. Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2019 Aug 31;20:217-240. doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015354. Epub 2019 Apr 24.