

Olgu Sunumu

Kortikal Tuber, Subependimal Nodül, Anjiyomiyolipom ve Deri Bulguları Birlikteliği olan Tuberoskleroz Kompleksi: Bir Olgu Sunumu

Asude KARA¹, Emine Tuğba ALATAŞ², Ulviye KIRLI³, Rabia Mihriban KILINÇ⁴

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Muğla, Türkiye

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, Muğla, Türkiye

⁴Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

ÖZET

Tuberoskleroz kompleks beyin, göz, böbrek, akciğer, kalp, kemik ve deri gibi organ ve dokuyu ilgilendiren multisistemik bir sendromdur. Otozomal dominant geçişlidir. Beyinde en sık kortikal tuber, subependimal nodül, astrositom, ak madde tutulumu gözlenir. Böbrekte anjiyomiyolipom, renal kist ve renal hücreli karsinom saptanabilir. Deri tutulumunda ise; adenoma sebaceum, oral fibröz nodüller, periungual fibrom, hipopigmente maküller, shagreen patch, akrokordonlar ve diş minesinde noktalanmalar görülmektedir. Burada, deri bulgularına ek olarak beyin ve renal tutulumlu tuberoskleroz kompleksi olarak değerlendirdiğimiz 13 yaşında kız çocuğu olgusunu sunduk. Olgu eşliğinde literatürü gözden geçirdik.

Anahtar Kelimeler: Anjiyomiyolipom, tuberoskleroz

ABSTRACT

Cortical Tuber, Subependymal Nodule, Angiomyolipoma and Skin Manifestations Associated with Tuberos Sclerosis Complex: A Case Report

Tuberos sclerosis complex is a multisystemic syndrome that concerns organs and tissues, such as brain, eye, kidney, lung, heart, bone, and skin. It has an autosomal dominant inheritance. The most common involvement in brain is cortical tuber, subependymal nodules, astrocytoma, and white matter. Renal angiomyolipoma, renal cysts, and renal cell carcinoma can be detected in kidneys. Adenoma sebaceum, oral fibrous nodules, periungual fibroma, hypopigmented macules, shagreen patch, acrochordons and tooth enamel is seen in skin. Herein we presented a 13-year-old female patient with brain and renal involvement in addition to skin manifestations that we consider tuberos sclerosis complex. We reviewed the literature accompanying the case.

Keywords: Angiomyolipoma, tuberos sclerosis

Tuberoskleroz kompleks (TSK), tuberoskleroz (TS) ve Bourneville hastalığı olarak da bilinen otozomal dominant geçiş gösteren bir genodermatozdur. TSC1 (kromozom 9q34) ve TSC2 (kromozom 16p13) genlerinde mutasyon saptanmıştır. Prevalansı 1/10 000'dir. Multisistemik bir hastalık olup deri, göz, beyin, böbrek, akciğer, kalp, kemik tutulumu görülebilir (1). Burada yüzde sivilce yakınması ile polikliniğimize başvuran kız hastada deri bulguları ile tuberoskleroz kompleks tanısı düşünülen, radyolojik incelemelerle ek olarak kortikal tuber, subependimal nodül ve anjiyomiyolipom saptanan olguyu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

On üç yaşında kız çocuğu polikliniğimize yanıklarda sivilce şikayeti ile başvurdu. Şikayetlerinin iki senedir olduğunu, bu nedenle çeşitli merkezlerde sivilceye yönelik tedaviler aldığını fakat fayda görmediğini ifade etti. Özgeçmişinde özellik yoktu. Soy geçmişinde babasının böbrek yetmezliğine bağlı komplikasyonlardan exitus olduğu öğrenildi.

Hastanın yapılan dermatolojik muayenesinde bilateral yanıklarda, nasolabial sulkuslarda ve burun dorsumunda çok sayıda milimetrik boyutlu deri renginde papüller saptandı (Resim 1). Diş yapısı doğal olmayıp, diş minesinde noktalanmaları mevcuttu (Resim 2). Ayrıca sol el baş parmak tırnak kenarına lokalize deri renginde periungual fibromları mevcuttu (Resim 3).



Resim 1. Bilateral yanıklarda, nasolabial sulkuslarda ve burun dorsumunda çok sayıda milimetrik boyutlu papüllerden oluşan adenoma sebaceum lezyonları (A) Lezyonların yakından görünüşü (B)

¹Yazışma Adresi: Dr. Asude KARA, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Muğla, Türkiye

Tel: 0 505 2512142

Geliş Tarihi/Received: 25.08.2015

e-mail: asudekara@yahoo.com.tr

Kabul Tarihi/Accepted: 21.12.2015

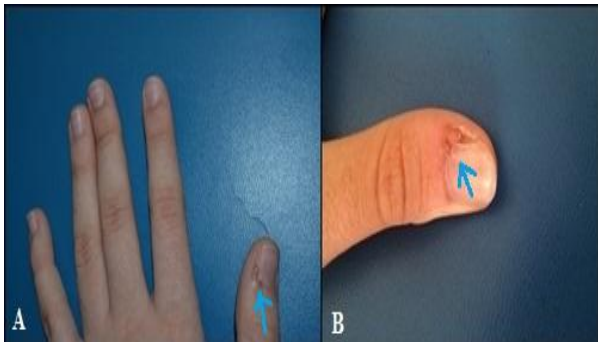
Mental durumu iyi olan hasta oldukça başarılı bir öğrenci idi. Kan biyokimyası ve hemogramı normal olarak değerlendirildi. Oftalmolojik muayenede retinal hamartom saptanmadı. Elektrokardiyografisi (EKG) ve Ekokardiyografisi (EKO) normaldi. Solunum sistemi muayenesi normaldi. Kemik yapı bütünlükleri ve mineralizasyonu normaldi.

Hastanın elektroensefalografisi (EEG) normal sınırlar içinde idi. Kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hamartomatöz lezyonlar olan kortikal tuberler gözlemlendi. Bu lezyonlar bilateral frontoparietalde yerleşmişti.

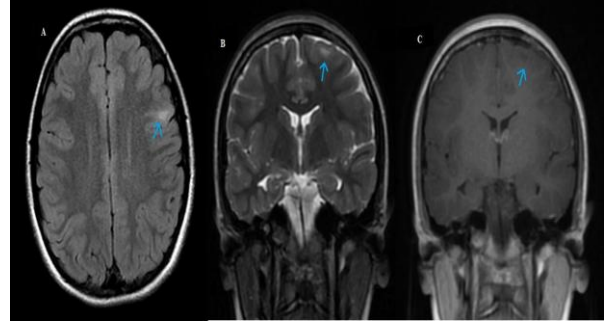
Aksiyal FLAIR ve T2 ağırlıklı aksiyal görüntülerde hiperintens, T1 ağırlıklı koronal MR görüntülerinde ise hipointens karakterli olarak gözlemlendi. Lezyonların hiçbiri kontrast ile boyanma göstermemişti (Resim 4). İntravenöz (IV) kontrast madde verilerek uygulanan bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) 3. ventrikülde ve bilateral lateral ventrikül gövdelerinde kalsifiye subependimal nodüller izlendi. Nodüllerin en büyüğü 4 mm çapındaydı ve sol lateral ventrikül gövdesinde yerleşmişti (Resim 5). Üriner sistem ultrasonografide (USG), bilateral böbrek parankiminde, kortikal yerleşimli, sağda en büyüğü 10 mm, solda ise en büyüğü 16 mm çaplı çok sayıda hiperekoik düzgün sınırlı nodüler lezyon izlenmiş olup multipl anjiyomiyolipom lehine yorumlandı (Resim 6). Yapılan klinik ve radyolojik bulgularla TSK tanısı konuldu. Hasta takibe alındı.



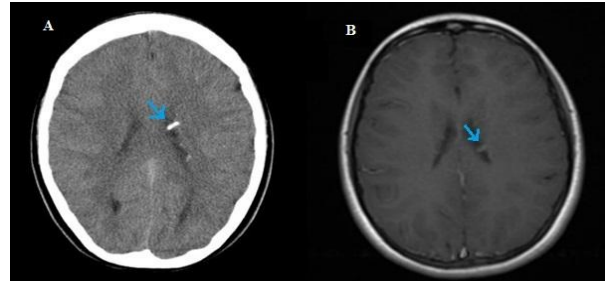
Resim 2. Diş minesinde noktalanma



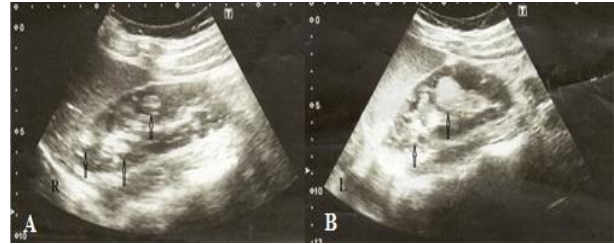
Resim 3. Sol el baş parmak tırnak kenarına lokalize deri renginde papüller (periungual fibrom) (A), lezyonların yakından görünümü (B)



Resim 4. Aksiyal FLAIR A ve T2 ağırlıklı aksiyal B görüntülerde hiperintens, T1 ağırlıklı koronal C MR görüntülerinde ise hipointens karakterli kortikal tuberler



Resim 5. Aksiyal BT görüntüsünde lateral ventrikül duvarında kalsifiye görünümde A aksiyal kontrastlı T1 ağırlıklı MR görüntüsünde kontrast tutulumu göstermeyen hafif hiperintens görünümde subependimal nodül B.



Resim 6. Üriner ultrasonografi incelemesinde, sağ ve sol böbrek parankimlerinde çok sayıda ekojen nodüler kitle lezyonu (A,B).

TARTIŞMA

Tuberoskleroz kompleks otozomal dominant geçiş gösteren bir genodermatozdur. 1880 ile 1900 yılları arasında ilk defa Bourneville tarafından hastalığın deri ve sinir sistemi bulguları sistematik şekilde tanımlanmıştır (1). Uluslararası Tuberoskleroz Birliği tarafından güncellenen tanı kriterlerine göre hastalık tanısı konur (Tablo 1) (2).

Olgumuzda saptanan ilk bulgu, yakınması olan adenoma sebaceum olmuştur. İncecik ve arkadaşları yaptıkları çalışmada olguların 9'unda (%47.3) adenoma sebaceum saptamıştır (3). Erol ve arkadaşlarının çalışmasında ise, olguların %85'inde hipopigmente makül, %40'ında adenoma sebaceum, %10'unda fibröz plak, %10'unda shagreen yaması, %10'unda hiperpigmente makül saptanmış olup, %10'unda ise herhangi bir cilt lezyonu izlenmemiştir (4). Yapılan diğer çalışmalarda adenoma sebaceum sıklığı sırasıyla; %93, %66.6, %36.8 olarak saptanmıştır (5-7).

Tablo 1. Uluslararası Tuberoskleroz Birliği tarafından 2012'de güncellenen tanı kriterleri

A. Genetik tanı kriteri
TSC1 ya da TSC2'deki patojenik mutasyon tuberoskleroz kompleksi (TSK) kesin tanısı için yeterlidir.
B. Klinik tanı kriterleri
Major kriterler
1. Hipomelatonik makül (üç veya daha fazla, en az 5mm çapında)
2. Anjiyofibromlar (üç veya daha fazla) ya da fibröz sefalik plak
3. Ungual fibromlar (iki ya da daha fazla)
4. Shagreen patch
5. Multipl retinal hamartomlar
6. Kortikal displaziler
7. Subependimal nodüller
8. Subependimal dev hücreli astrositom
9. Kardiyak rabdomiyom
10. Lenfanjiyomyomatosis (LAM)
11. Anjiyomiyolipomlar (iki veya daha fazla)
Minor kriterler
1. Konfeti deri lezyonları
2. Diş minesinde noktalanmalar (üçten fazla)
3. İntraoral fibromlar (iki veya daha fazla)
4. Retinal akromik yama
5. Multipl renal kistler
6. Böbrek dışı hamartomlar
Kesin tuberoskleroz
İki major veya bir majorle birlikte iki minor bulgu
Muhtemel tuberoskleroz
Bir major veya iki veya daha fazla minor bulgu

Olgumuzda diş yapısı doğal olmayıp, diş minesinde noktalanmalar saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada 58 hastanın 56'sında (%97) diş minesinde noktalanmalar gözlenmiştir (8).

Olgumuzda sol el baş parmak tırnak kenarına lokalize iki adet deri renginde periungal fibromu gözlenmiştir. Literatüre göre TSK'lilerde ungal fibrom sıklığı %5.2 ile %64 arasında değişmektedir (5,7).

Oftalmolojik muayenede olgumuzda retinal hamartom saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada, olguların 14'ünde göz bulguları normal saptanmış olup, başka bir çalışmada ise sadece bir olguda retinal hamartom saptanmıştır (4,7). Olgumuzun yapılan EKG ve EKO'su normal olarak saptanmıştır. Erol ve arkadaşları olguların %90'ına EKO yapmış ve bütün olgular normal olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların EKG'leri normal olarak saptanmıştır (4).

Olgumuzun BBT'sinde 3. ventrikül düzeyinde ve bilateral lateral ventrikül gövdesi düzeyinde olmak üzere subependimal kalsifiye nodüller izlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Tsao H, Luo S. Neurofibromatosis and Tuberos Sclerosis. in: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (Editors). *Dermatology*. 3rded, Scotland: Elsevier Saunders, 2012: 925-41.
2. 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.

Hastamızın kontrastlı beyin MRG'sinde multipl kortikal tuberler gözlenmiştir. EEG'si normal sınırlarda olup, nöbet hikayesi de bildirilmemiştir.

Tuberosklerozda en çok görülen dört santral sinir sistemi anomalisi; kortikal tuberler, subependimal nodüller, subependimal dev hücreli astrositoma ve beyaz cevher anomalileridir. Kortikal tuberler, subependimal nodüller hastaların %95-100'ünde görülür (9,10). Subependimal nodüller erken çocukluktan sonra kalsifiye olduklarından BBT ile kolay tanınırlar (11). Bir çalışmada, BBT'de en sık saptanan bulgu olarak subependimal nodüller (%89.4) iken, başka bir çalışmada (%95.2) kortikal tuber olarak saptanmıştır (3,6).

Yine bir çalışmada başvuru sırasında beyin MRG'si %15 olguda normal olup diğer olgularda kortikal tuberler, subependimal nodüller ve dev hücreli astrositom saptanmıştır (4). 19 TSK'li çocuğun değerlendirildiği çalışmada; subependimal nodüller ve kortikal tuberlerin birlikte olduğu 7 olgu (%36.8), periventriküler subependimal nodülleri bulunan 3 olgu (%15.7) ve kortikal tuberleri bulunan 5 olgu (%26.3) bulunmaktadır (7).

Olgumuzun üriner sistem USG'sinde sağ böbrekte en büyüğü 10 mm, sol böbrekte ise en büyüğü 16 mm çaplı çok sayıda hiperekoik düzgün sınırlı nodüller lezyon izlenmiş olup multipl anjiyomiyolipom lehine yorumlanmıştır. Anjiyomiyolipomlar TSK'in en sık görülen renal tutulum şekli olup, daha genç yaşta, çok sayıda, bilateral ve büyüme gösteren lezyonlar olarak görülür. Benign olup hastalarda karın ağrısı, bulantı, kusma gibi semptomlara neden olabilirler. Tomografide tipik olarak kalsifikasyon içermeyen yağ içerikli kitleler olarak görülürler. Tuberosklerozda ayrıca renal kistler ve renal hücreli karsinom de görülebilir. Yapılan çalışmalarda anjiyomiyolipom sıklıkları %15-%61 arasında değişmektedir (4-7,12). Dünya genelinde on milyondan fazla insanda renal anjiyomiyolipom bulunmakta olup, bunların yaklaşık onda birinde TSK bulunmaktadır (13). Lenk ve arkadaşları 15 yaşında TSK'li erkek hastada beyin ve renal tutulum saptamışlardır (14,15).

Sonuç olarak; TSK hem deri tutulumu hem de sistemik tutulumu olan bir hastalıktır. Bu hastalar beyin, renal, kalp ve göz tutulumu açısından değerlendirilmeli ve yakın takibe alınmalıdır. Olgumuz cilt tutulumuna ek olarak beyin ve renal tutulumlu bir TSK'li bir hasta olup burada sunmak istedik.

Pediatr Neurol 2013; 49: 243-54.

3. İncecik F, Hergüner Ö, Özcan K, Altunbaşak A. Tuberosklerozlu 19 olgunun geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2006; 41: 156-60.
4. Erol İ, Savaş T, Şekerci S et al. Tuberos sclerosis complex; a single center experience. *Türk Pediatri Ars* 2015; 50: 51-60.

5. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the Prevalence of Tuberous Sclerosis Complex Manifestations: An Epidemiological Study of 166 Japanese Patients. *PLoS One* 2013; 8: e63910.
6. Saltık S, Karatoprak YE, Taşel B. Tüberoskleroz kompleksi tanılı hastalarda epilepsinin özellikleri ve klinik seyri. *Türk Pediatri Arşivi* 2013; 48: 123-30.
7. Yılmaz E, Özdemir K, Başaran C, Gözmen ŞK, Erturgut P, Serdaroğlu E. Tüberoskleroz kompleksinde renal tutulum. *Dicle Tıp Dergisi* 2015; 42: 66-71.
8. Sparling JD, Hong CH, Brahim JS, Moss J, Darling TN. Oral findings in 58 adults with tuberous sclerosis complex. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:786-90.
9. Van Tassel P, Cure JK, Holden KR. Cyst like white matter lesions in tuberous sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18: 1367-73.
10. Kandt RS. Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis type 1: the two most common neurocutaneous diseases. *Neurol Clin* 2003; 21: 983-1004.
11. Leung AK, Robson WL. Tuberous sclerosis complex: a review. *J Pediatr Health Care* 2007; 21: 108-14.
12. Korula S, Ekbote A, Kumar N, Danda S, Agarwal I, Chaturvedi S. Renal manifestations of tuberous sclerosis among children: an Indian experience and review of the literature. *Clin Kidney J* 2014; 7: 134-7.
13. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int* 2004; 66: 924-34.
14. Lenk N, Ökten AI, Alı N. Beyin ve Renal Tutulumu Olan Bir Tüberoskleroz Olgusu. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi* 1996; 6: 85-9.