

Tüberoskleroz Kompleksi Hastalarının Klinik ve Demografik Özellikleri

Clinical and Demographic Features of Tuberous Sclerosis Complex Patients

Ozan Kocak, Kürşat Bora Çarman, Coşkun Yarar, Sevgi Yimenicioğlu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Tüberoskleroz kompleksi, sık görülen, birçok organ ve sistemi etkileyen nörokutanöz hastalıklardan biridir. Neden olduğu epilepsi ve nöropsikiyatrik bozukluklar sonucunda hasta ve ailesi için ciddi sağlık ve sosyal problemler oluşmasına yol açar. Biz bu çalışmada kliniğimizde takip ettiğimiz 27 tüberoskleroz kompleks hastasını sunmayı amaçladık. Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada, Çocuk Nörolojisi Kliniği'nde 2000-2005 yılları arasında tüberoskleroz kompleks tanısı ile takip edilen 27 hasta çalışmaya alındı. Hastaların, klinik, laboratuvar ve demografik verileri geriye dönük olarak derlendi. Çalışmaya alınan hastaların 15'i (%55,6) erkek ve 12'si (%44,4)kadın idi. Hastaların tanı almadan önce hastaneye başvuru şikayetlerine bakıldığında, 22 (%81,5) hastanın nöbet geçirme nedeni ile, 4 hastanın (%14,8) hipopigmente döküntü nedeni ile ve bir hastanın (%3,7) karın ağrısı nedeni ile hastaneye başvurduğu görüldü. Nöbet geçiren 13 (%48,1) hastada jeneralize nöbet, 6 hastada infantil spasm(%22,2), 3 hastada(%11,1) fokal nöbet saptandı. Ortalama nöbet geçirme yaşı $28 \pm 7,2$ aydı. Hastalığın diğer bulguları arasında, ciltte hipomelanotik maküller hastaların hepsinde vardı. Dokuz hastada (%33,3) yüzde anjiofibrom vardı. Çalışmamızda hastaların, literatürle uyumlu olarak, en sık nöbet geçirme nedeni ile hastaneye başvurduktan sonra tanı aldıkları görüldü. Ancak karın ağrısı gibi tipik olmayan bir yakınma ile başvuran hastamızda mevcuttu. Görüntüleme yöntemlerinin daha ulaşılabilir olmasına rağmen, tanı yaşının 13 yıla kadar uzadığı tespit edildi. Özellikle nöbet geçiren hastalarda yapılacak cilt muayenesinin, halen tüberoskleroz hastalığının tanısı için en önemli yöntem olduğunu hatırlatmak istiyoruz.

Anahtar Kelimeler: hamartom; nörofibrom;tüberoskleroz kompleksi;cilt;nöbet;epilepsi

Abstract: The tuberous sclerosis complex is one of the most common neurocutaneous diseases affecting many organs and systems. It causes serious health and social problems for the patient and his family as a result of epilepsy and neuropsychiatric disorders. In this study, we aimed to present 27 patients with tuberous sclerosis complex who were followed in our clinic. This retrospective study, include 27 patients with the diagnosis of tuberous sclerosis complex who were followed up in the Pediatric Neurology Clinic between 2000 and 2005 years. Clinical, laboratory and demographic data of the patients were reviewed retrospectively. Fifteen patients (55.6%) were male and 12 patients (44.4%) were female. When the patients were admitted to hospital before diagnosis, 22 (81.5%) patients had seizures, 4 (14.8%) had hypopigmented rash and one (3.7%) had abdominal pain. . Generalized seizures were seen in 13 patients (48.1%), infantile spasm in 6 patients (22.2%) and focal seizures in 3 patients (11.1%). The mean age at seizure was 28 ± 7.2 months. Among the other findings of the disease, hypomelanotic macules on the skin were present in all patients. Nine patients (33.3%) had angiofibroma. In our study, It was observed that the complaint at presentation was seizure. However, as in a patient in our study, it was observed that TSC patients may present to the hospital with abdominal pain. Although imaging methods were more accessible, the age at diagnosis may extended to 13 years. We would like to remind that skin examination, especially in patients with seizures, is still the most important method for the diagnosis of TSC

Keywords: hamartoma; neurofibroma; tuberous sclerosis complex; skin; seizures; epilepsy

ORCID ID of the author: O.K. 0000-0002-2285-7983, K.B.Ç. 0000-0002-4629-1873, Ç.Y. 0000-0001-7462-4578, S.Y. 0000-0002-1598-4423

Received 21.07.2019

Accepted 15.08.2019

Online published 15.08.2019

Correspondence: Ozan KOÇAK - Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
e-mail: ozankocak79@gmail.com

Cite this article as:

Kocak O, Carman KB, Yarar C, Yimenicioğlu S. Clinical and Demographic Features of Tuberous Sclerosis Complex Patients, Osmangazi Journal of Medicine,2020;42(4):384-391 **Doi:** 10.20515 /otd.594858

1. Giriş

Tüberoskleroz kompleksi (TSC), beyin, retina, böbrekler, kalp, deri ve akciğer gibi birçok sistemi, hamartom adı verilen iyi huylu tümörler geliştirerek etkileyen, genetik, multisistemik bir hastalık olup, 1/6 000-1/10 000 canlı doğumda bir görülmektedir (1). İlk kez Bourneville (2) tarafından 1880 yılında tanımlanmıştır. Hastaların% 90'dan fazlası nörolojik semptomlar geliştirir. Zeka geriliği, konvülsiyon ve fasiyal anjiofibrom TSC'nin klasik tiradını oluşturmaktadır.

Epilepsi, otizm spektrum bozuklukları, entelektüel yetersizlik, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, anksiyete, uyku bozuklukları ve TSC'ye bağlı nöropsikiyatrik bozukluklar olarak adlandırılan diğer davranışsal problemler, hastalar ve aileleri üzerinde önemli hastalık yüküne neden olur (3). TSC, kromozom 9q34.13 yerleşimli TSC1 veya kromozom 16p13.3 yerleşimli TSC2 genlerindeki mutasyonlar sonucunda oluşur. Bu genlerinde mutasyonlar neticesinde hamartin (TSC1) ve tuberin (TSC2) kompleksinin fonksiyonu bozulmakta ve rapamisininin memeli hedefi (mTOR) sinyal yolundaki inhibitör etkisi bozulduğu için klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Bu

mutasyonların % 30'u otozomal dominant kalıtılırken ve % 70'i de novo mutasyonlardır. Bu da bireyler arası fenotipik değişkenlik gösteren bir hastalığa neden olur(4,5).

Bu çalışmada tuberosklerozlu olgularımızın klinik ve laboratuvar bulgularını geriye dönük olarak gözden geçirerek literatür ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. Gereç ve Yöntemler

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Kliniği'nde 2000-2005 yılları arasında TSC tanısı ile takip edilen 27 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cins, tanı yaşı, konvülsiyon başlama yaşı, aile öyküsü, nörolojik ve sistemik muayeneleri, göz muayene bulguları, elektroensefalografileri (EEG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), karın ultrasonografileri, elektrokardiografileri (EKG) ve ekokardiografi (EKO) sonuçları geriye dönük olarak hasta dosyalarından toplandı. TSC tanısı 2012 yılında Uluslararası Tüberoskleroz Kompleks Konsensus Grubu tarafından yeniden belirlenen kriterlere göre konuldu (6). (Tablo 1)

Tablo 1. Tüberoskleroz kompleksi tanı ölçütleri

A.Genetik Tanı Ölçütleri	
Tüberosklerozis kompleksi (TSC) kesin tanısı için, normal bir dokudan patojenik TSC mutasyonu göstermek yeterlidir. Patolojik mutasyon TSC1 ve TSC2 proteinlerinin işlevlerinde inaktivasyon olmasıdır (örneğin; protein sentezini önleyen çerçeve dışı insersiyon, delesyon ya da sessiz mutasyon yada büyük delesyonlar ya da işlevsel kayıplara neden olan "missense mutasyon"lar gibi). Proteinlerin işlevleri üzerine etkileri bilinmeyen TSC1 ya da TSC2 mutasyonları ise TSC'nin kesin tanısını koymakta yeterli değildir. Yaklaşık olarak TSC'li bireylerin %10-25'i konvansiyonel genetik testlerde tanımlanmış bir mutasyona sahip değildir. Mutasyon gösterilmemiş olması TSC tanısını dışlatmaz ve klinik tanısız ölçütlerin kullanımını üzerine etkisi yoktur.	
B. Klinik Tanı Kriterleri	
Majör bulgular	Minör bulgular
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipomelanotik maküller (≥3; en az 5 mm çap) 2. Anjiofibromatöz (≥3) ya da fibröz sefalik plaklar 3. Ungual fibrom (≥2) 4. Shagreen yaması 5. Çok sayıda retinal hamartomlar 6. Kortikal displaziler 7. Subependimal noduller 8. Subependimal Dev hücreli astositomlar 9. Kalpte rabdomiyom 10. Lenfanjiyoleiomyomatozis (LAM) 11. Anjiyomiyolipom(≥2) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Konfeti deri lezyonları 2. Diş minesinde çok sayıda çukurlar 3. İntraoral fibrom 4. Retinada hipopigmente yama 5. Çok sayıda böbrek kisti 6. Böbrek dışı hamartom
Kesin Tanı: 2 majör faktör yada 1 majör + ≥2 minör faktör	*Sadece lenfanjiyoleiomyomatozis ve anjiyomiyolipom varlığı kesin tanı için yeterli
Olası Tanı: 1 majör ya da ≥2 minör faktör	

3. Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 15'i (%55,6) erkek ve 12'si (%44,4)kadın idi. Hastaların ortalama yaşı 7,7±1 yıl olup, hastaların TSC tanısı aldıkları ortalama yaş 3,5±0,7 yıldı. Hastaların tanı almadan önce hastaneye başvuru şikayetlerine bakıldığında, 22 (%81,5) hastanın nöbet geçirme nedeni ile, 4 hastanın (%14,8) hipopigmente döküntü nedeni ile ve bir hastanın (%3,7) karın ağrısı nedeni ile hastaneye başvurduğu görüldü. Nöbet geçiren 13 (%48,1) hastada jeneralize nöbet, 6 hastada infantil spasm(%22,2), 3 hastada(%11,1) fokal nöbet saptandı. Ortalama nöbet geçirme yaşı 28 ±7,2 aydı. Hastalığın diğer bulguları arasında, ciltte hipomelanotik maküller hastaların hepsinde vardı. Dokuz hastada (%33,3) yüzde anjiofibrom vardı. Hastaların beyin görüntülemelerinde en sık saptanan bulgu 21 hastada(%77,7) saptanan periventriküler subependimal nodüller idi. On beş hastada (%55,5) hamartom ve 1 (%3,7) hastada subependimal dev hücreli astrositom(SEGA) saptandı. Böbrek lezyonu saptanan hasta sayısı 12(6 hasta anjiyomiyolipom, 6 hasta kist), kardiyak rabdomiyom saptanan hasta sayısı 5(%18,5) ve 2 hastada (%7,4) retinal astrositik hamartom saptandı. Karın ağrısı ile başvuran 1 hasta vardı ve bu hasta fizik muayenede hipomelanotik maküllerinin olması ve abdominal USG'de anjiyomiyolipom saptanması sonucunda TSC tanısı almıştı. Yirmi üç hastada (%85,2) nöropsikiyatrik bozukluk varken 4 hastanın (%14,8) normal olduğu saptandı. İki hastada (%7,4) ailede TSC öyküsü saptandı.(Tablo 2)

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada TSC tanısı ile takip edilen 27 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar verileri sunulmuştur.

Hastalığın bulguları yaşla değişkenlik göstermekle birlikte asemptomatik cilt bulgularından, epileptik nöbetler ve akut hidrosefaliye kadar geniş bir semptom yelpazesi ile karşımıza çıkabilir. Bu nedenle tanı alma yaşı bazı vakalarda geç olabilmektedir. TSC tanısı son yıllara kadar klinik muayeneye ve kısıtlı görüntüleme yöntemlerine dayanmaktaydı. Genetik tanı yöntemlerinin ve kesitsel görüntüleme metodlarının gelişmesi, multisistemik hamartomatoz lezyonların ve TSC ile ilişkili diğer gelişimsel anomalilerinin saptanabilmesini sağlamış ve tanı koymak daha kolay hale gelmiştir (1,7).Bizim çalışmamızda yenidoğan döneminde tanı alan hasta olduğu gibi 13 yaşında tanı konulan hasta da mevcuttu. Bir hasta ise 12 yaşında karın ağrısı gibi bir yakınma ile hastaneye başvurduğunda tanı konulmuştu.

TSC'de beyin lezyonları ve psikiyatrik/davranış bozuklukları en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Hamartomlar (kortikal tüberler) TSC' nin tipik beyin lezyonu olup, hastaların % 90'ında karşımıza çıkmaktadır. Hamartomlar dışında görülen beyin lezyonları beyaz cevher heterotopileri, subependimal nodüller (SEN) ve SEGA'dır. SEN'ler hastaların %80 inde saptanan, lateral ve 3. ventriküllerin ependimal hattı boyunca izlenen iyi huylu tümörlerdir(6). SEGA, hastaların %5-15'inde, SEN'lerden gelişen düşük dereceli tümörlerdir(8). Bu tümörler genellikle iyi huylu ve infiltrasyon yapmayan karakterde olmalarına karşın, özellikle foramen monro yakınında yerleşmişse, akut subakut hidrosefaliye ve ani ölüme neden olabilirler(9)

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Hasta no	Cinsiyet	Yaş Yıl	İlk semptom	Tanı yaşı yıl	Beyin MRG	Böbrek USG	EKO	Göz bulgusu	Psikiyatrik bulgular	Cilt bulgusu
1	E	1,1	Nöbet(fokal)	1	SEN	N	N	N	N	H. maküller
2	E	8	Nöbet	6	SEN	N	N	N	Zihinsel gerilik, davranış bozukluğu	H. maküller, konfeti lezyonları, shagreen patch
3	E	4	Nöbet(fokal)	1	Hamartom	Kist Anjiyomiyolipom	N	N	Davranış bozukluğu, konuşma geriliği	H. maküller, konfeti lezyonları
4	K	15	H. maküller	13	SEN	Anjiyomiyolipom	N	N	Zihinsel gerilik, davranış bozukluğu	H. maküller, unguall fibromlar, dental pitting, F. anjiyofibrom
5	E	2,5	Nöbet(infantil spasm)	0,7	SEN	N	N	N	Gelişim geriliği	H. maküller
6	E	17	Nöbet	12	Hamartom	Anjiyomiyolipom	N	N	Zihinsel gerilik, davranış bozukluğu	F. anjiyofibrom, H. maküller, shagreen patch
7	E	15	H. maküller	12	Hamartom	Kist	N	N	Zihinsel gerilik	F. anjiyofibrom, H. maküller, shagreen patch
8	K	17	Nöbet	11	Hamartom, SEN	Kist	N	N	Zihinsel gerilik	F. anjiyofibrom, H. maküller, , shagreen patch
9	K	0,4	Nöbet(infantil spasm)	0,6	Hamartom, SEN	N	N	N	N	H. maküller
10	E	14	Nöbet	0,5	Hamartom	Anjiyomiyolipom	N	N	Otizm	H. maküller
11	E	10	Nöbet(fokal)	2,5	SEN	N	N	N	Zihinsel gerilik	H. maküller, shagreen patch
12	E	11	Nöbet(infantil spasm)	0,4	SEN	Kist	Rabdomiyom	N	Gelişim geriliği	H. maküller
13	E	7	nöbet	1	Hamartom, SEN kortikal displazi	N	N	Hamartom	Zihinsel gerilik	H. maküller
14	E	0,6	Nöbet(infantil spasm)	0,5	SEN	N	Rabdomiyom	N	Gelişim geriliği	H. maküller
15	E	10	Nöbet	2	SEN	Kist	N	N	Gelişim geriliği	H. maküller, , shagreen patch
16	K	10	H. maküller	6	Hamartom, SEN	Kist	N	Hamartom	Zihinsel gerilik, davranış bozukluğu	H. maküller, unguall fibromlar, dental pitting, F. anjiyofibrom, shagreen patch
17	E	0,7	Nöbet(infantil spasm)	0,6	Hamartom	N	Rabdomiyom	N	N	H. maküller, , shagreen patch, confeti lezyonları
18	E	6	Nöbet(infantil spasm)	1	SEN	N	N	Retinal hipopigmente lezyon	Otizm	H. maküller, , shagreen patch, confeti lezyonları

19	K	10	Nöbet	1,5	Hamartom, SEN	N	N	N	Otizm,zihinsel gerilik	F. anjiofibrom, H. maküller,
20	K	2	Nöbet	0,4	Hamartom, kortikal heterotopi	N	Rabdomiyom	N	Davranış bozukluğu,zihinsel gerilik	H. maküller
21	K	5	Nöbet	0,6	Hamartom, SEN,	N	Rabdomiyom	N	Gelişme geriliği	H. maküller
22	K	8	Nöbet Baba TSC	6	Hamartom, SEN SEGA	N	N	N	Davranış bozukluğu, zihinsel gerilik	F. anjiofibrom, H. maküller
23	K	2	Nöbet	1,5	Hamartom, SEN	N	N	N	N	H. maküller
24	K	6	H. maküller	2	Hamartom, SEN	N	N	N	Zihinsel gerilik	H. maküller
25	E	9	H. maküller Anne TSC	5	SEN	N	N	N	Zihinsel gerilik	F. anjiofibrom, H. maküller
26	K	11	Nöbet	3	SEN	Anjiyomiyolipom	N	N	Otizm	F. anjiofibrom, H. maküller
27	E	14	Karın ağrısı	13	SEN	Anjiyomiyolipom	N	N	Zihinsel gerilik	H. maküller

E: erkek, **K:** kadın, **SEN:**subependimal nodül, **N:**normal, **H.makül:**hipomelanotik makül,
F.anjiofibrom: fasiyal anjiofibrom, **SEGA:** subependimal dev hücreli astrositom

Bizim çalışmamızda 21 hastada SEN, 15 hastada hamartomatöz lezyonlar, 3 hastada kortikal displazi ve 1 hastada SEGA saptandı. Bu lezyonların sonucu olarak hastaların %85-90'ında epilepsi, zihinsel engel, otistik spektrum bozuklukları(OSB), dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü, uyku bozuklukları ve davranış bozuklukları gelişir. Bunlar arasında epilepsi hastaların %80-90'ında gelişen en sık semptomdur (10,11). Epilepsi genellikle ilk yaş içerisinde başlar ve en sık fokal nöbetler ile infantil spasm görülür(1). Hastaların üçte birinde farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilere rağmen dirençli nöbetler gelişir(12). TSC hastası çocukların aileleri, hastalığın çocukların hayatını en çok etkileyen ve bağımsız yaşamalarını engelleyen bulgusu olarak epilepsiden bahsetmektedir(13). Hastaların yarısında değişik derecelerde zihinsel engellilik mevcuttur. TSC2/TSC1 mutasyonu taşıyanlarda zihinsel engellilik oranı daha yüksek bulunmuştur(14). TSC hastalarında yaşla birlikte artan sıklıkla agregasyon, öfke nöbetleri, kendine ve etrafına zarar verme ve uyku bozuklukları gibi davranış problemleri gelişir(15). Otizm spektrum bozuklukları (%40-50), hiperaktivite (%30-50) gibi nörogelişimsel bozukluklar TSC ile birlikte sıklıkla gelişir. OSB gelişimi epilepsi, infantil spasm ve TSC2 mutasyonu ile ilişkilidir(16). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, epilepsi hastaların %81,4'ünde vardı ve sadece 4 hastanın psikiyatrik değerlendirmede normaldi. Ayrıca epilepsi, ailelerin en sık hastaneye başvurma sebebiydi.

İkinci en önemli TSC'ye bağlı morbidite ve mortalite nedeni böbrek tutulumudur. Yaşla birlikte böbrek tutulumu sıklığı artar, 30 yaş üzerinde en önemli mortalite nedeni haline gelir ve yetişkinlerin %80-90'ında saptanır(1,17). TSC'deki böbrek lezyonları anjiomiyolipom, böbrek kistleri, malign tümörler ve lenfanjiomlardır. Böbrek lezyonları 6 yaş altında %38.5-55, okul çağında %75-80 sıklıkla görülürken, yetişkinlerde bu oran %100'lere ulaşabilmektedir(18,19). Çocukluk çağında böbrek kistleri en sık görülen lezyonlardır ve özellikle TSC2 ve PKD1 mutasyonuna sahip hastalarda gelişir(20). Anjiomiyolipomların görülme sıklığı yaşla birlikte artar,

yetişkinlerin %80'inde saptanır hale gelir(21). Anjiomiyolipomlar iyi huylu olmalarına karşın ani kanama riski taşırlar ve bu kanama böbreğin kaybedilmesi ile sonuçlanabilir. Bu lezyonlar sonucunda hastalarda renin bağımlı hipertansiyon, proteinüri, nadiren kronik böbrek yetmezliği gelişebilir. Bizim çalışmamızda, 6 hastada anjiomiyolipom, 6 hastada kistik lezyonlar olmak üzere 12 hastada böbrek lezyonu mevcuttu. Böbrek yetmezliği veya kanama olan hasta yoktu.

Hipomelanotik maküller, konfeti cilt lezyonları, yüzde anjiyofibromlar, fibröz plaklar, unguual fibromlar, shagreen yama lezyonları ve dental pitting TSC hastalarında görülen cilt ve diş lezyonlarıdır. Cilt lezyonlarının sıklığı %81-95 arasındadır (6). Hipomelanotik maküller ve fibröz plaklar, tipik yüz anjiyofibromları ya da periungual fibromlara göre daha erken ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda ise benzer biçimde, başvuru anında olguların tamamında deri lezyonlarından en az biri mevcuttu.

Kardiyak rabdomiyomlar TSC'nin erken bulgularından biridir ve genellikle intrauterin takiplerde saptanmaktadır. Bu tümörler iyi huylu tümörler olup genellikle bulgu vermezler ve kendiliğinden gerilerler(22). Düzenli ekokardiyografi takiplerine, tümörler gerileyinceye kadar devam edilmelidir. Bizim çalışmamızda 5 hastada kardiyak rabdomiyom saptanmıştı ve rutin kontroller sırasında saptanan asemptomatik lezyonlardı.

Bir diğer hayatı tehdit edebilecek tutulum akciğerde gelişen lenfanjiyomatozistir. Düz kas hücrelerinde proliferasyon ve akciğer parankiminde kistik değişikliklerden oluşan lenfanjiyomatozis, yaşla birlikte artan sıklıkta(40 yaş civarında yaklaşık %80) özellikle kadınlarda görülür(23). İlerleyici dispne, hemoptizi ve tekrarlayan pnömotoraks gibi semptomlar görülebilir. Ayrıca nadirde olsa anjiomiyolipom akciğerde gelişebilir. Bizim hastalarımızda akciğer lezyonu saptanmadı.

TSC'nin diğer sistem tutulumlarına baktığımızda göz tutulumu genellikle asemptomatiktir. Retinal hamartomlar(%30-50) ve retinal hipopigmente yama şeklinde

lezyonlar(%39) sıklıkla görülür ancak genellikle görmeyi etkilemezler(24). Bizim 2 hastamızda asemptomatik, kontroller sırasında saptanan retinal hamartomatöz lezyon ve 1 hastada retinal hipopigmente lezyon mevcuttu. Daha çok yetişkin dönemde gelişen sklerotik kemik lezyonları, kemik kistleri ve fibröz displazi, TSC'nin iskelet sistemi lezyonlarını oluşturur(25). Bizim hastalarımızda iskelet sistemi lezyonu saptanmamıştır.

Sonuç olarak TSC en sık rastlanan nörokutanöz hastalıklardan biri olmasına ve erken yaşlarda bulgu vermesine rağmen, ülkemizde tanı koyma yaşı adölesan döneme kadar uzayabilmektedir. Bizim çalışmamızdaki verilerin literatür ile uyumlu olarak görüldü. Nöbet ve cilt lezyonları ile hastalar başvurabileceği gibi, anjiyomiyolipom nedenli karın ağrısı ile de bu hastaların başvurabileceğini hatırlatmak, özellikle nöbet geçiren hastalarda olmak üzere, cilt muayenesinin önemini bir kez daha vurgulamak istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008;23;372(9639):657-68.
2. Bourneville DM. Sclerose tubereuse der circonvolutions cerebrales: idiotie et epilepsie hemiplegique. *Arch Neurol* 1880; 81-91.
3. Jülich K, Sahin M. Mechanism-based treatment in tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol*. 2014;50:290-6.
4. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell*. 1993; 31;75:1305-15.
5. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 189-202
6. Northrup H, Krueger DA. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*. 2013; 49: 243-54.
7. Krishnan A, Kaza RK, Vummidi DR. Cross-sectional imaging review of tuberous sclerosis. *Radiol Clin North Am*. 2016;54:423-40.
8. Grajkowska W, Kotulska K, Jurkiewicz E, Matyja E. Brain lesions in tuberous sclerosis complex. *Folia Neuropathol*. 2010;48:139-49
9. Beaumont TL, Limbrick DD, Smyth MD. Advances in the management of subependymal giant cell astrocytoma. *Childs Nerv Syst*. 2012;28:963-8
10. Henske EP, Jozwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2;2:16035
11. Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia*. 2008;49:8-21.
12. Thiele EA, Granata T, Matricardi S, Chugani HT. Transition into adulthood: Tuberous sclerosis complex, Sturge-Weber syndrome, and Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. 2014;55 Suppl 3:29-33.
13. Both P, Ten Holt L, Mous S, Patist J, Rietman A, Dieleman G, Ten Hoopen L, Vergeer M, de Wit MC, Bindels-de Heus K, Moll H, van Eeghen A et al. Tuberous sclerosis complex: Concerns and needs of patients and parents from the transitional period to adulthood. *Epilepsy Behav*. 2018;83:13-21
14. Peron A, Vignoli A, LaBriola F, Morengi E, Tansini L, Alfano RM et al. TSC Study Group of the San Paolo Hospital of Milan. Deep phenotyping of patients with tuberous sclerosis complex and no mutation identified in TSC1 and TSC2. *Eur J Med Genet*. 2018;61:403-10.
15. Wilde L, Eden K, de Vries P, Moss J, Welham A, Oliver C et al. Self-injury and aggression in adults with tuberous sclerosis complex: Frequency, associated person characteristics, and implications for assessment. *Res Dev Disabil*. 2017;64:119-30
16. Vignoli A, La Briola F, Peron A, Turner K, Vannicola C, Saccani M, Magnaghi E, Scornavacca GF, Canevini MP et al. Autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: Searching for risk markers. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;2;10:154.
17. Pirson Y. Tuberous sclerosis complex-associated kidney angiomyolipoma: from contemplation to action. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1680-5
18. Stillwell TJ, Gomez MR, Kelalis PP. Renal lesions in tuberous sclerosis. *J Urol*. 1987;138:477-81
19. Tsai JD, Wei CC, Chen SM, Lue KH, Sheu JN et al. Association between the growth rate of renal cysts/angiomyolipomas and age in the

- patients with tuberous sclerosis complex. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:1685-90
20. Shepherd C, Gomez M, Lie J, Crowson C et al. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 1991;66: 792-6
 21. Hamer HM, Pfäfflin M, Baier H, Bösebeck F, Franz M, Holtkamp M, et al. Characteristics and healthcare situation of adult patients with tuberous sclerosis complex in German epilepsy centers. *Epilepsy Behav*. 2018;82:64-7
 22. Webb DW, Thomas RD, Osborne JP. Cardiac rhabdomyomas and their association with tuberous sclerosis. *Arch Dis Child*. 1993; 68: 367-70.
 23. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS, Rattan MS, Krueger DA, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX, Young LR. Lymphangiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest*. 2013;144:578-85.
 24. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85: 420-3
 25. Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, Darling T, Hong CH, Moss J. CT of sclerotic bone lesions: Imaging features differentiating tuberous sclerosis complex with lymphangiomyomatosis from sporadic lymphangiomyomatosis. *Radiology*. 2010 ;254:851-7.