

Bir Tuberoz Skleroz Olgusu

TUBEROSE SCLEROSIS (CASE REPORT)

Dr.Güigün ZENGİN, Dr.Turgut ÇAYKARA, Dr.Mine ÇETİN, Dr.Ömer YAPAR

Ankara Numune Hastanesi Dermatoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Tuberoz skleroz ektodermal kaynaklı fakomatozlar grubunda yer alan ve otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Hastalığın klasik belirtilerini mental retardasyon, epilepsi, adenoma sebaceum oluşturur. Ender görülmesi nedeniyle tanı koyduğumuz bir olgumuzu sunmayı uygun gördük ve fakomatozlara kısaca değindik.

Anahtar Kelimeler: Tuberoz skleroz

T Klin Dermatoloji 1992, 2:26-30

SUMMARY

Tuberous sclerosis is an autosomal dominantly inherited disease belonging to the group of ectodermal phakomatoses. Classical signs consist of mental retardation, epilepsy and adenoma sebaceum. Because of its rarity, we present a case that we have diagnosed and reviewed recent literature on phakomatoses.

Key Words: Tuberouse sclerosis

Turk J Dermatol 1992, 2:26-30

Tuberoz skleroza ait ilk yayınlar Rayer isimli bir dermatologun hastalığın fasial kutanöz lezyonlarını tanımladığı 1835 yıllarına aittir (1). Daha sonra 1908'de hastalık Vogt tarafından bir triad olarak tanımlanmıştır (2). Literatürde Epiloia, Bourneville, Pringle hastalığı olarak da geçmektedir (1-4).

Tuberoz skleroz bütün ırklarda görülür ve her iki cinsi eşit olarak tutar. Genel popülasyonda insidansı 1/15.000 ile 1/100.000 arasında değişir. Epileptik ve mental retarde çocuklarda insidans daha yüksektir (%0.1-0.5) (2-6).

OLGU

N.B, 27 yaşında erkek hasta. Hasta nöroloji kliniğince yüzdeki lezyonları için istenen konsültasyonda tespit edildi. Bu kliniğe de şuur kaybı ve epilepsi nöbetleri için yatırılmıştı. Daha sonra servisimize nakledilen hastanın özgeçmişinde doğumdan bir süre sonra epilepsi nöbetleri geçirmeye başladığı ve bu dönemlerde yüzünde küçük kabarcıklar oluştuğu öğrenildi. Hastanın yürüme ve konuşması 4-5 yaşlarında olmuş, okuma yazma öğrenememiştir.

Geliş Tarihi: 6.3.1992

Kabul Tarihi: 21.4.1992

Yazışma Adresi: Dr.Güigün ZENGİN
Ankara Numune Hastanesi
Dermatoloji Kliniği, ANKARA

Soy geçmişinde annenin 45 yaşında ve sağ, babanın 51 yaşında ve sağ, anne-babanın uzaktan akraba olduğu belirlendi. Hastanın babasından alınan anamnezden anne ve kardeşlerden birinin yüzünde benzer lezyonlar olduğu öğrenildi. Daha sonra yapılan muayenede 18 yaşında olan bu kız kardeşin yüzünde adenoma sebaceumların ve bacadaki hipopigmente makülün olduğu tespit edildi. Diğer üç kardeşin ise normal olduğu görüldü (Şekil 1).

Fizik muayenede genel durum iyi, bilinç açıktı. Ancak hasta mental retarde olduğundan kooperasyon kurulamadı.

Sistemlerin muayenesinde sol kolda geçirilmiş travmaya bağlı olarak fleksiyonda kısıtlılık dışında patolojik bulgu yoktu.

Dermatolojik muayenede saçlar doğal yapıda olup saçlı deride ensede 5x6 cm, 2x2 cm çaplı iki adet fibromatöz plak; yüz, yanak, çene, burun, nazolabial bölgeye yerleşmiş muhtelif büyüklükte deri renginde papüller, boyunda çok sayıda yumuşak fibromlar; sağ aksiller bölgede çok sayıda deri renginde, deriden hafifçe kabarık, üzeri pürüklü plaklar; sol ayağın 3. ve 4. parmaklarında periungai fibromlar mevcuttu. Mukozalar ise doğaldı (Şekil 2,3).

Yapılan rutin laboratuvar muayenelerinde sedimentasyon hızı, hemogram, tam idrar, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normaldi. Hastanın EKG ve ekokardiyo-

grafilerinde patolojik bulgu yoktu. Karın ultrasonografisinde sağ böbrekte 1x1 cm çaplı basit kist tespit edildi. Radyolojik incelemede kranium, PA akciğer, direkt üriner sistem grafileri, femur, tibia, el-ayak grafileri normal olarak değerlendirildi. EEG'de serebral bioelektrik aktivitenin muhtemelen serebral paroksizmal bir düzensizlik gösterdiği belirlendi. Hastanın bilgisayarlı beyin tomografisinde periventriküler amorf kalsifikasyonlar, ventrikül komşuluğunda hipodens nodüler lezyonun varlığı tespit edildi. Göz konsültasyonunda ise tuberoz skleroza ait bulgu tespit edilemedi.

TARTIŞMA

Fakomatozlar deri, santral sinir sistemi tutulumu ve konjenital retinal tümörlerin varlığı ile karakterize kalıtsal çeşitli bozukluklardır (4).

Fakomatoz ve hamartom deyimleri bugün yaygın olarak kabul görmüş ve birbiri yerine kullanılan terimlerdir. Hamartomlar blastomatoza eğilimli tümör benzeri konjenital gelişim malformasyonlarıdır. Fakomatoz ise nevus ya da doğum lekesi anlamına gelir. Bir fakomatozun her zaman hamartom ile birlikteliği şart değildir. İnkontinensya pigmenti gibi bazı fakomatozlarda sadece pigmenter değişiklikler mevcuttur. Şimdiye kadar tanımlanmış 50'den fazla fakomatoz ektodermal, endodermal ve mezodermal olmak üzere üç grupta sınıflanır. Ancak bir fakomatozun diğer gruba ait organ bulguları taşıması olağandır (7).

Tuberoz skleroz da ektodermal kaynaklı fakomatozlar grubuna dahil olmakla beraber mezodermal kaynaklı organ tutulumları sergiler (8). Çoğu hamartom olan lezyonları başlıca beyin, göz, böbrek gibi hemen her organa yerleşerek sistemik semptomlara yol açabilir (3).

Tuberoz skleroz tanısında Gomez tarafından belirlenen tanı kriterleri esas alınmaktadır (2). Bunlardan primertanı kriterleri;

1. Spesifik dermatolojik lezyonlar: fasial anjiyofibrom (adenoma sebasum), unguval fibrom veya alında fibröz plaklar

2. Kortikal tuber, subependimal hamartom
3. Multipl retinal hamartomdur.

Sekonder tanı kriterleri ise;

1. İnfantil spazm
2. Hipopigmente makul
3. Shagreen plağı
4. Tek retinal hamartom
5. Renal anjiomiyolipom veya basit kist
6. Kardiyak rabdomiyom

7. Tuberoz skleroz tanısı almış birey ile 1°den akrabalıktır.

Tanı için primer kriterlerden bir tanesinin bulunması yeterlidir. Sekonder tanı kriterlerinden ikisinin varlığı hastalığı düşündürür.

Bizim olgumuz primer ve sekonder tanı kriterlerinden bir çoğunu içeren, teşhisi güçlü göstermeyen tipik bir tuberoz skleroz hastası idi. Patognomonik olarak kabul edilen adenoma sebaseum, unguval fibrom ve shagreen plaklarına sahipti. Adenoma sebaseumlar genellikle 2-5 yaşlarında ortaya çıkan 1-2 mm çaplı, sarımsı pembe renkli telenjektatik, düz papüllerdir. 5 mm'den büyük olmaları enderdir (2). Bizim hastamızda ilk yıl içinde epilepsinin başlangıcı ile birlikte ortaya çıkan bu papüller tipik lokalizasyona sahiptiler ve aralarında 1 cm çapa ulaşanları da vardı. Bunların ayırıcı tanısı akne vulgaris, akne rozase, ilaç erüpsiyonu, multipl benign kistik epitelyoma ile yapılmalıdır (3-6). Adenoma sebaseumlar histopatolojik olarak anjiyofibrom yapısındadırlar (1-3). Tedavilerinde CO₂ lazer ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir (9).

Hastamızın 3. ve 4. ayak parmaklarında ne zaman oluştuğu belirlenemeyen unguval fibromları vardı. Unguval fibromlar el ve ayak parmaklarında oluşabilen asemptomatik tümörlerdir. Genellikle puberte döneminde ortaya çıktıklarından hastalığın erken tanısında kullanılamazlar. Shagreen plakları adenoma sebaseum ile genellikle aynı zamanlarda ortaya çıkan fibromatöz infiltrasyon alanlarıdır. En fazla lumbosakral bölge, göz kapağı ve yüze yerleşir (1-6). Bizim olgumuzda sadece lumbosakral bölgeye yerleşmiş çok sayıda shagreen plakları mevcuttu.

Hastalığın patognomonik olmayan diğer deri lezyonları saplı yumuşak fibromlar, kafeola. poliozisdir. Hastamızda boyuna yerleşmiş çok sayıda saplı yumuşak fibrom ve bir adet kafeola bulunmaktaydı. Tuberoz sklerozda genellikle 1 yada 2 adet kafeola tespit edilebilir ve hastaların %26'sında mevcuttur (2).

Biz hastamızda hipopigmente makül tespit edemedik. Şekillerinden dolayı ashleaf adı verilen bu hipopigmente maküller hastaların %78'sinde bulunur. Doğumda ya da hemen doğum sonrası dönemde ortaya çıkarlar ve hastalığın en erken tespit edilen kutanöz lezyonlarıdır. Bu nedenle erken tanı için bulunmaları çok önemlidir. Vücudun herhangi bir yerinde yerleşebilirler. Genellikle 1 cm'den büyük olup sayıları 4-100 arasında değişir (1-4).

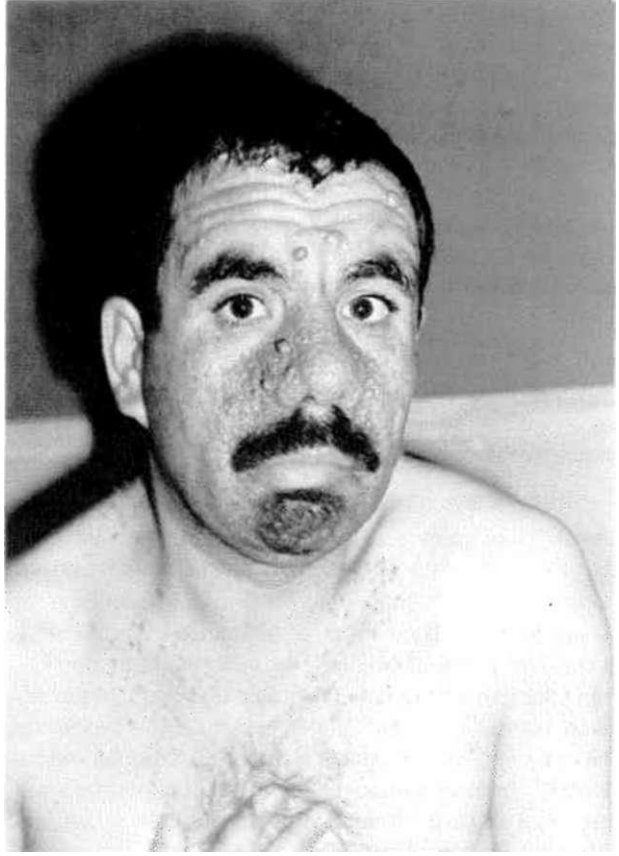


Şekil 1. Hastanın kız kardeşinin yüzündeki adenoma sebaceumlar

dukları kabul edilir. Görülme sıklığı %3-50 ila %100 arasında değişir (1). Bu geniş insidans oranı mental retarde çocukların muayenesindeki güçlüklerle bağlanabilir. Bizim hastamızın göz muayenesinde patolojik bulgu tespit edilemedi. Ancak hastanın periyodik göz muayenesinden geçmesi önerildi.

Epilepsi tuberoz sklerozun ilk ve en önemli bulgusudur. Genellikle 6-18 aylarda başlar, nadiren epilepsinin başlangıcı puberte ve adult döneme kayabilir (3). Bizim hastamız hem epileptik hem mental retarde idi. Epilepsinin başlangıç yaşı literatürde bildirildiği gibi infantil döneme rastlıyordu. Bu hastalarda mental retardasyon %60 oranında görülür (1). Mental retarde hastaların hemen hepsinde epilepsi görülmesine rağmen epileptiklerin hepsi mental retarde değildir. Radyolojik olarak gösterilebilen intrakranlal lezyonları olan bazı hastalarda bile mental retardasyon olmayabilir (2). Ayrıca tuberoz sklerozlu hastalarda davranış bozuklukları gebedilir (3).

Hastanın karın ultrasonografisinde böbrekte bir basit kist tespit edildi. Tuberoz sklerozda böbrekte kist görülme oranı %20'dir. Hastaların %60'ında myolipom tespit edilir (10). Anjiomyolipomlar



Şekil 2. Hastanın yüzünde adenoma sebaceum ve boyunda fibroma pendulumlar



Şekil 3. Hastanın bel bölgesinde shagreen plağı

hamartom olarak kabul edilmekte olup en sık böbreklere yerleşirler. Ayrıca dalak, karaciğer ve adrenal bezler gibi diğer organlara da yerleşebilirler (4).

Böbreğe yerleşen hamartomlar parenkimal hasarına neden olarak ya da renal artere bası yaparak renal hipertansiyon gelişmesine yol açabilirler. Ancak bu sık görülen bir komplikasyon değildir (11). Bizim hastamızın böbrek fonksiyonları normaldi.

Tuberoz sklerozlu hastaların %20-50'si otozomal dominant geçiş kalıbı göstermelerine karşın %50-80'ini yeni mutasyonlara bağlanır. Sporadik vakalarda relatif olarak gözlenen bu yüksek oran geni taşıyan fakat fenotipi sili hastaların varlığı ile açıklanabilir (12). Tuberoz skleroz geni 9. kromozomun kolu üzerine yerleşmiş penetransı yüksek, fenotipl çok değişken bir karaktere sahiptir (12,13). Mutant geni taşıyan hastalar hafif vakalarla ağır vakalar arasındaki bir spektrum içinde yer alırlar. Normal zekaya sahip ebeveynin ağır mental retarder çocuğu olabilir. Bazen bir aile içinde bile hasta bireyleri teşhis edebilmek güçlük gösterir. Bu kısmen tuberoz skleroz geninin çok değişken fenotipik karakterine kısmen de bazı patognomonik bulguların adult döneme kadar ortaya çıkmamasına bağlıdır (10,3). Bizim olgumuz muhtemelen otozomal dominant geçiş kalıbı taşıyordu.

Kardinal semptomları taşıyan tuberoz skleroz hastaları tanıda güçlük çıkarmazlar. Asıl önemli olan gen taşıyıcılarını belirlemek ve infantil spazmlı çocuklarda erken tanıya gidebilmektir. Infantil spazmlı çocukların %25'inde etyolojik faktör olarak tuberoz skleroz tespit edilmiştir (14). Bu çocuklarda detaylı bir deri muayenesi ile ash-leaf aranmalı ve bulunduğu taktirde bilgisayarlı tomografi (BT) ile tanı teyit edilmelidir. Aynı zamanda ebeveynler de dikkatli bir fizik muayeneden geçirilmelidir (2,3,14,15). Risk altındaki kişiler ve çocuklarda deri muayenesi yanı sıra BT, tüm iskelet sisteminin radyolojik incelenmesi, İVP, ultrasonografi ve oftalmolojik muayene yapılmalıdır (14,15).

Hastaların teşhisinde kranial BT'nin özel bir önemi olup bu geni taşıyan kişilerde mutlaka yapılması önerilir. BT bulguları direkt radyografilerde %35-60 oranında tespit edilen kalsifiye hamartomların çok daha fazla oranda bulunduğunu göstermektedir. Kalsifiye periventrüküler hamartomları göstermede BT daha spesifik iken, manyetik rezonans (MRI) kortikal tuberler göstermede daha üstündür (2,15). Bizim olgumuzda kranium radyografilerde patoloji yoktu. Ancak BT'de kalsifiye hamartomların ve hipodens nodulun varlığı belirlendi. Bu sonuç literatürde belirtildiği gibi direkt radyografilerde gösterilemeyen kalsifiye hamartomların BT ile tespit edilebileceğini göstermektedir.

Tuberoz sklerozlu hastaların prognozu klinik tablonun şiddetine bağlıdır. Orta derecede tutulum gösteren olgular 50-60 yaşa kadar yaşayabilirler (8). Genellikle ölüm nedeni epilepsi ve hamartomların yol açtığı komplikasyonlara bağlıdır. Bugün antikonvülanlarla

epilepsinin kontrol altına alınması hastaların yaşam sürelerini uzatmış ve hamartomların yol açtığı komplikasyonları daha sık görmeyi olağan hale getirmiştir. Infantil dönemde görülen ani ölümlerden ise asemptomatik rabdomyomlar sorumludur. Prenatal olarak hasta fetüste rabdomyomların teşhisi ve gebeliğin sonlandırılması mümkündür.

Bu hastalarda diğer nörokütan sendromlarda olduğu gibi malignite gelişimi de olağandır. Tuberoz sklerozlu gebe hastalar eğer epileptik iseler düşük riski artmıştır. Ayrıca kullanılan antikonvülanlar da çeşitli teratojenik etkilere sahiptirler. Gerek gebeliğe bağlı problemler gerekse mental retardasyon hastaların fertilesini azaltmaktadır (14).

İskelet sistemi tutulumu tuberoz sklerozlu hastaların %40'ında görülür. Kafa ve vertebra grafilerinde sklerotik alanlar, el-ayak grafilerinde kistler görülür (5,16). Bizim hastamızda iskelet sistemine ait patolojik görüntüler yoktu.

Tuberoz skleroz ve diğer fakomatozların patogenezinde büyüme faktörlerinin rolü üzerinde durulmaya başlanmıştır. Büyüme faktörleri düşük mol ağırlıklı peptidler olup parakrin, endokrin, otokrin fonksiyonları ile hücre çoğalma ve farklılaşmasında görevleri vardır. Büyüme faktörlerinden biri olan transforming growth factor p (TGF-P) 'nin hücre çoğalmasında rol oynayan negatif kontrol mekanizmasında özel bir önemi olduğu düşünülmektedir. Normal ve kanser hücrelerinde sentezlenen TGF-p büyüme ve farklılaşmayı inhibe ettiği gibi stimüle de edebilmektedir. Belli bir alanda TGF-p'nin inhibitor fonksiyonunu kaybetmesinin anjiojenesis ile birlikte aşırı hücre proliferasyonuna ve daha sonra hamartom gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir. Gerçekten de hamartomların elektron mikroskop ile yapılan incelemelerinde hücre büyüme ve farklılaşmasında dezorganizasyon, normal doku elemanlarında (melanosit, keratinosit, Schwann hücreleri vb.), ara madde ve fibriler komponentte artış görülür. Dokuda asimetric bir birikim dikkati çeker. Yeterli kan akımı bir hamartomun varlığı için vazgeçilmez bir kuraldır. Her hamartom tipi için regülasyonu bozulmuş spesifik bir büyüme faktörünün varlığı söz konusu olabilir. Ayrıca büyüme faktörleri fakomatozlarda bir germinal tabakadan ötekine geçişin kolay olmasından da sorumlu olabilirler (7).

Tuberoz sklerozun tipik bulgularına sahip bu olguyu fakomatozların etyopatogenezi konusundaki görüşleri gözden geçirmek ve kortikal tuberlerin teşhisinde BT'nin önemini vurgulamak amacıyla yayınlamayı uygun bulduk.

KAYNAKLAR

1. Williams R, Taylor D. Tuberos sclerosi. Surv Ophthalmol 1985;30:143-54.
2. De Laey JJ, Hanssens M. Tuberos sclerosi. Soc Belge Ophthalmol 1990; 225(1):123-45.

3. Burton JL, Rook A. Genetics in dermatology. In: Textbook of dermatology. Rook A, Wilkinson OS, Ebling FJG, Champion RH. Burton JL (eds) Vol:1 4th ad. Blackwell, Oxford, 1986:122-6.
4. Domortkos AN, Arnold HL, Ödom RB. Andrews'Diseases of the skin. 7th ed. WB Saunders Co. Tokyo, 1982: 695-7.
5. Yapar Ö, Artüz F, Bir tuberoz skleroz olgusu. Lepr Mec 1990;21:185-93.
6. Kökçam I, Bakır S, Bola! M, Seçkin N. Bir tuberoz skleroz olgusu. Lepr Mec 1989; 20:255-63.
7. Koussaf BG. The phakomatoses as paracrine growth disorders (paracrinopathies). Clin Genet 1990; 37:97-105.
8. DoolJrtg EC, Davis KR, Adams RD, Richardson EP, Sweet WH, Murray GB. Weekly cllnicopathotgtcal exercises: case 41-1986. NewEng J Med 1986;315:1013-22.
9. Janniger CK, Goldberg D-J. Anigofibromas in tuberoz sclerosis: comparison of treatment by carbon dioxide and argon laser, J Dermatol Surg Oncol 1990: 16:317-20.
10. Freyer AE, Chalmers AH, Obsorne JP. The value of investigation for genetic conselling in tuberoz sclerosis. J Med Genet 1990; 27:217-23.
11. Green JE, Adams GW, Shawker TH, Sax FL, Koeller DM, Zasloff MA. Hypertension and renal failure in a patient with tuberoz sclerosis. South Med J 1990; 83:451-4.
12. Braffman BH, Bilaniuk LT, Zimmerman RA. MR of central nervous system neoplasia of the phakomatoses. Semin Roentgenol 1990; 25:198-217.
13. Freyer AE, Conner JM. Povey S. Yates JRW, Chalmers A. Fraser I et al. Evidence that the gene for tuberoz sclerosis is on chromosome 9. Lancet 1987; 1:659 60.
14. Riikonen R, Simell O. Tuberoz sclerosis and infantile spasms. Dev Med Child Neurol 1990; 32:203-9.
15. Wilson RD, Hall JG, McGillivray BC. Tuberoz sclerosis: case report and investigation of family members. Can Med Assoc J 1985:32:807-9.