



Yenidoğan Döneminde Tüberoskleroz Tanısı Konulan İki Olgu

Two Cases Diagnosed with Tuberosclerosis in Neonatal Period

İpek Güney Varal¹, Nilgün Köksal¹, Hilal Özkan¹, Özlem Bostan², Onur Bağcı¹, Fahrettin Uysal², Zeynep Yazıcı³, Pelin Doğan¹

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

ÖZET

Konjenital kalp tümörleri oldukça nadir olup en sık görüleni rabdomyomdur. Otopsi çalışmalarında sıklığı yaklaşık %0,027-0,08'dir. Bu tümörlerin %51-86'sı tüberoskleroz ile ilişkilidir. Beraberinde santral sinir sistemi başta olmak üzere deri, böbrek, karaciğer, akciğer ve kalpte çok sayıda hamartomlar eşlik edebilmektedir. Burada antenatal dönemde ekokardiografide rabdomyom saptanıp, postnatal rabdomyom ile birlikte kranial manyetik rezonans (MR) incelemede tüber görülmesiyle tüberoskleroz tanısı konulan iki olgu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(4):229-32

Anahtar Kelimeler: Rabdomyom, tüber, tüberoskleroz, yenidoğan

ABSTRACT

Congenital heart tumors are very rare and the most common type is the rhabdomyoma. Frequency during autopsy is between 0.027-0.08%. Moreover 51-86% of these tumors are associated with tuberosclerosis. Also hamartomas might accompany, particularly on the central nervous system and skin, kidney, liver, lung and heart. In this paper, two cases diagnosed with tuberosclerosis who showed rhabdomyomas in fetal echocardiography in the antenatal period and were seen to have tubers in cranial magnetic resonance (MR) postnatally, are presented. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(4):229-32

Key words: Rhabdomyoma, tuber, tuberosclerosis, newborn

Giriş

Konjenital kalp tümörleri oldukça nadir olup en sık görüleni rabdomyomdur. Otopsi çalışmalarında sıklığı yaklaşık %0,027-0,08'dir (1). Postnatal hiçbir şikayet olmayacağı gibi, üfürüm, aritmi ve kalp yetmezliği hatta hidrops gibi bulgular da olabilir. Rabdomyom patolojik olarak düz kas hücreleri hamartomudur ve selim karakterli bir kalp tümörüdür. Ekokardiografi (EKO) bu tümörlerin değerlendirilmesinde oldukça değerli bir yöntemdir (2). Prenatal veya postnatal dönemde yapılan ekokardiyografilerde tek veya daha sıklıkla

multipl olarak ventrikül veya nadiren atriyum içine gömülü hiperekojen nodüller olarak görülür (3). Bu tümörlerin %51-86'sı tüberoskleroz ile ilişkilidir (4). Beraberinde esas santral sinir sistemi başta olmak üzere deri, böbrek, karaciğer, akciğer ve kalpte çok sayıda hamartomlar eşlik eder (5). Asıl sorumlu tutulan mekanizma iki tümör supresör gendeki bozukluktur. Bu genler TSC1(9q34) ve TSC2(16p13)'dir (6). Kalpteki RM'lerin en önemli özelliği kendiliğinden gerileme gösterebilmesidir. Dört yaşına kadar %70'lere varan oranlarda kendiliğinden gerileme bildirilmiştir (7). Burada yenidoğan döneminde tüberoskleroz tanısı alan 2 olgu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. İpek Güney Varal, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 532 341 33 89 E-posta: ibettyg@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 07.01.2014 Kabul tarihi/ Accepted: 22.03.2014

Olgu Sunumları

Olgu 1

Yirmi altı yaşında annenin ikinci gebeliğinden 38 haftalık olarak normal spontan vajinal doğum ile 2200 gram ağırlığında Apgar 8-9 ile hastanemizde doğurtulan bebek, doğum sonrası bradikardisi olması üzerine yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Özgeçmişinde annenin düzenli takipte olduğu ve 31. haftada kalpte multipl rabdomyom saptandığı, anne ve baba arasında akraba evliliği olduğu öğrenildi. Soy geçmişinde anne baba arasında birinci derece kuzen evliliği vardı. Ailede tüberoskleroz ve epilepsi öyküsü yoktu.

Fizik muayenesinde doğum ağırlığı 2200 gram (<10 p), boyu 46 cm (10-50 p), baş çevresi 31,5 cm (10 p) idi. Genel durumu iyi, ikteri siyanozu yoktu. Kalp tepe atımı 60/dk, 2/6 pansistolik sol sternal alanda duyulan üfürümü vardı. Periferik nabızları alınıyordu. Solunumu rahat, solunum sayısı 48/dk, solunum sesleri doğal, her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu. Hipo-hiper pigmente lekesi yoktu. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Laboratuvar bulgularında; kan elektrolitleri, karaciğer ve böbrek işlevleri normal sınırlarda idi. Tam kan sayımında özellik yoktu. Batın ultrasonografi (USG), göz muayenesi ve wood ışığı ile yapılan deri muayenesi normal saptandı.

Elektrokardiogramında (EKG) sinüs bradikardisi ve EKO'da sağ ventrikülün tamama yakınına dolduran 27x21 mm, sol ventrikül arka duvarında 8x5 mm ve yine sol ventrikül orta duvarında 3x3 mm, sağ atriyum vena kava superior komşuluğunda 12x10 mm boyutlarında multiple hiperekojen rabdomyom ile uyumlu lezyonları saptandı (Resim 1a). Bu kitleler hemodinamik bozukluğa yol açmadığı için cerrahi girişim düşünülmedi. Kranial magnetik rezonans (MR) görüntülemesinde subepandimal kortekste en büyüğü foramen monro düzeyinde 11x8 mm boyutunda multiple tüber ile uyumlu lezyonları vardı (Resim 1b). Multiple rabdomyomlar ve kranial MR'da subepandimal tüberleri ile olası tüberoskleroz açısından takibe alındı. İzlemede ek sorunu olmayan hasta postnatal 7. gününde kontrole çocuk kardiyoloji ve yenidoğan polikliniklerine gelmek üzere taburcu edildi.

Hasta şu anda 2,5 yaşında olup nörolojik gelişimi normal devam etmektedir. Konvülsiyonu yok ve elektroensefalografi (EEG) normal bulunmuştur. Kardiyolojik olarak takiplerine devam etmekte rabdomyomları küçülmekte ve kardiyak sorun teşkil etmemektedir.

Olgu 2

Otuz iki yaşında annenin ikinci gebeliğinin ikinci yaşayan olarak 40 haftalık gebelikten normal vajinal doğum ile 3560 gram ağırlığında Apgar 8-9 olarak hastanemizde doğurtuldu. Antenatal 29 gestasyonel haftasında yapılan fetal ekokardiyografide multiple rabdomyomlar saptanmış olan olgu takip amaçlı yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Öz ve soy geçmişinde ek özellik saptanmadı.

Fizik muayenesinde doğum ağırlığı 3560 gram (50-75 p), boyu 49 cm (50 p), baş çevresi 35 cm (50 p) idi. Genel durumu iyi, ikteri siyanozu yoktu. Kalp tepe atımı 140/dk, ek

ses, üfürümü yoktu. Periferik nabızları alınıyordu. Solunumu rahat, solunum sayısı 44/dk, solunum sesleri doğal, her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu. Hipo-hiper pigmente lekesi yoktu. Diğer sistem muayenelerinde ve laboratuvar bulgularında; özellik yoktu. Batın USG'sinde sol böbrek üst polde 3 mm çapında basit kist dışında bir bulgu yoktu. Göz muayenesi ve wood ışığı ile yapılan deri muayenesi normaldi.

EKO'da mitral kapak komşuluğunda darlık yaratan 7x8 mm ve interventriküler septumda sol septum içinde 11x10 mm boyutunda ve sağ ve sol ventrikül duvarında çok sayıda rabdomyom saptandı (Resim 2a). Kranial MR görüntülemesinde her iki yan ventrikül duvarında en büyüğü çapı 6 mm olan multiple tüber lezyonlar saptandı (Resim 2b). İzlemede ek sorunu olmayan hasta postnatal 8. gün tüberoskleroz tanısıyla çocuk kardiyoloji ve yenidoğan polikliniklerine gelmek üzere taburcu edildi.

Hasta şu anda 11 aylık olup nörolojik gelişimi normal devam etmektedir. EEG de epileptiform deşarjlar saptanması üzerine antikonvülzan tedavi başlanmıştır. Kardiyolojik olarak takiplerine devam etmekte rabdomyomları küçülme eğiliminde olup kardiyak sorun teşkil etmemektedir.



Resim 1a. Olgu 1 Ekokardiyografi görüntüsü

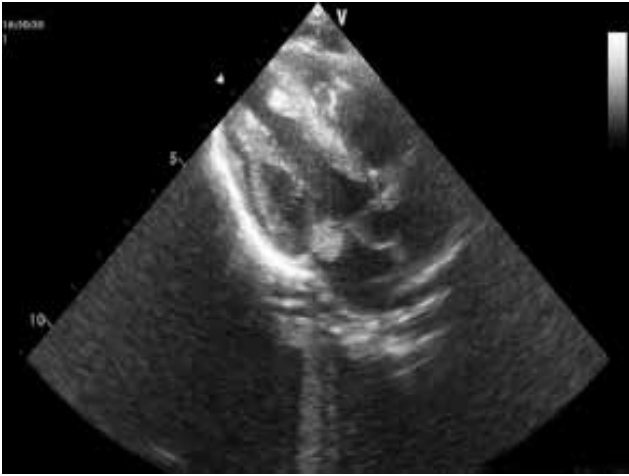


Resim 1b. Olgu 1 kranial manyetik rezonans

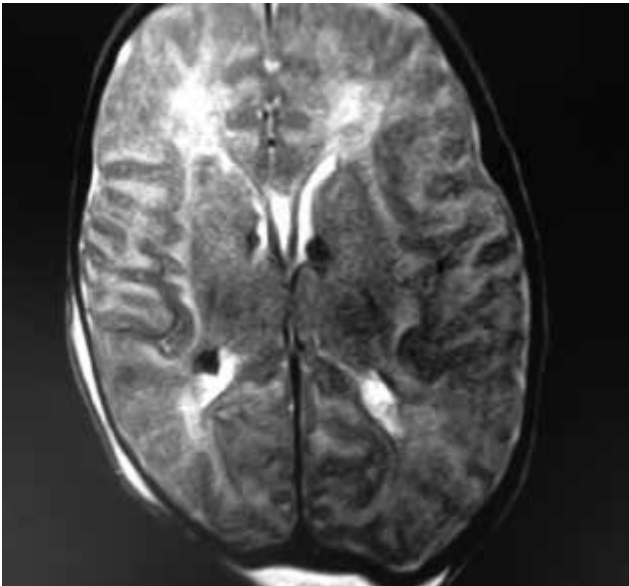
Çalışmada bahsedilen olguların ailelerinden bilgilendirilmiş olur alınmıştır.

Tartışma

Tüberoskleroz 1880 yılında Bourneville tarafından tariflenmiş otozomal dominant geçişli beyin, deri başta olmak üzere böbrek, göz, kemik ve kalbi etkileyen nörokutanöz bir hastalıktır (8). Tüberosklerozun nöronal migrasyondaki ve organizasyondaki bir bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Spontan mutasyon oranı yüksek olan (%60-80 yeni mutasyon) hastalığın karakteristik beyin lezyonu serebral hemisferlerde subependimal yerleşimli kalsifiye olabilen tüberdir (9,10). Subependimal dev hücreli astrositom daha nadir görülür (10,11). Rabdomyom genellikle kalbin duvarlarında ve/veya boşluklarında yerleşen, çok sayıda, kapsülü olmayan, beyaz veya gri renkte, çevresinden belirgin



Resim 2a. Olgu 2 Ekokardiyografi görüntüsü



Resim 2b. Olgu 2 kraniyal manyetik rezonans

şekilde ayrılmış, nodüler yapıda bir tümördür. Deri bulguları arasında hipopigmente lezyonlar (nadiren hiperpigmente de olabilir), yüzde adenoma sebaceum, shagreen lekeleri, kalpte rabdomyom, böbrekte anjiolipom ve subungual-periungal fibromlar ve yumuşak dokularda hamartomlar yer almaktadır (Tablo I). Çoğu zaman yenidoğan döneminde kardiyak kitlelerden tüberoskleroz tanısına gidilmektedir. Kılıç ve ark.'nın gösterdiği üzere sakral hamartom gibi kardiyak dışı bulgularda tüberoskleroz tanısını akla getirebilir (12). İleriki yaşlarda en sık bulgusu myoklonik tarzda konvülsiyon (West sendromu) ve mental geriliktir (11). Sorumlu tutulan iki tümör süpresör gen vardır. Bunlar 9. ve 16. kromozomlarda yer alan TSC1 (hamartin,9q34) ve TSC2 (tuberin, 16p13,3) genleridir. Her iki gende hücrelerin proliferasyonunu düzenlemekle görevlidir (11).

Kalp tümörleri yenidoğan döneminde oldukça nadirdir. En sık görülen kalp tümörü rabdomyomdur (1). Kalp rabdomyomları da genellikle tüberoskleroz ile ilişkilidir (4,11,13). Olgumuzda da olduğu gibi kalpte rabdomyomu olan çocuklarda tüberoskleroz akla gelmelidir. Antenatal ileri düzey ultrasonografi ve fetal ekokardiyografinin rutin gebelik takibine girmeye başlamasıyla prenatal rabdomyom tanıları artmıştır. Son zamanlarda yayınlanan Kılıç ve ark.'nın olgusunda çok erken dönemde prenatal 21. haftada intrakardiyak şüpheli kitleler görülmüştür (14). Bizim 2 olgumuzda dış merkezden takip edilmiş olup 29. ve 32. haftalarda intrakardiyak kitleleri farkedilerek tarafımıza yönlendirilmiştir.

Rabdomyomlar kalbin herhangi bir bölümüne yerleşebilmekle birlikte genellikle ventriküllerde ve septuma yakın bölgelerde görülürler. Çoğunlukla birden çok kitle şeklinde bulunurlar. Atalay ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi bizim olgularımızda da benzer şekilde kalpte birden çok kitle saptandı (15).

Bu tümörlerin özelliği spontan regrese olabilmeleridir. Tümör fetal hayatta en büyük boyutuna ulaşır, yaşla küçülebilir.

Tablo I. Tüberoskleroz tanı kriterleri (6,11)	
Majör Özellikler	Minör Özellikler
Fasiyal anjiofibroma ya da alında plak	Dental enamel
Travmatik olmayan ungal ya da periungal fibromalar	Hamartamatoz rektal polip
Hipomelanotik makül (3 veya daha fazla)	Kemik kisti
Shagreen lekesi	Serebral beyaz cevher radial migrasyon hattı
Kortikal tüber	Gingival fibroma
Multiple retinal nodüler hamartom	Non-renal hamartom
Subependimal nodül	Retinal akromik leke
Subependimal dev hücreli astrositom	Confetti deri lezyonları
Kardiyak rabdomyom	Multiple renal kist
Lenfanjiomatozis	
Renal anjiolipoma	

Bu nedenle çocukluk çağındaki en sık kalp tümörüdür (2,4). İzlemede kalp EKO'su oldukça yararlıdır. Tümörün kalpte mekanik darlığa yol açması ve yaşamı tehdit edici aritmi durumlarında cerrahi çıkarılması gerekebilir. Fakat bu tümörler nadiren kalpte mekanik darlığa ve yaşamı tehdit edici aritmilere yol açabilmektedir. Sinüs bradikardisi görülebilmekte ve zamanla düzelmektedir.

Sıklıkla çoklu odaktan kaynaklandıkları için çıkarılmaları oldukça güç olup spontan gerileme olasılığı yüksek (bazı çalışmalarda %70'lere varan sıklıkta) olduğu için konservatif izlem önerilmektedir (16). Bizim olgularımızda da cerrahi düşünülmemiş ve düzenli takibe alınmıştır. Sinüs bradikardisi zamanla düzelme eğiliminde olduğu için EKG ile izlemine karar verilmiştir. Diğer hastada ise aritmi saptanmadı. Hastalar halen kardiyoloji polikliniğinden takiplidir.

Tüberosklerozda görülen intrakraniyal lezyonlar arasında ventriküllerin içine uzanan kalsifiye subependimal hamartomlar, kortikal hamartomlar (tüber), intraparakimial tüberler ve subependimal dev hücreli astrositoma sayılabilir. Özellikle foramen monro civarında görülen kalsifiye subependimal nodüller tüberoskleroz için tipiktir (10,11). Bizim olgumuzda kranial MR'da subependimal kortekste en büyüğü foramen monro düzeyinde 11x8 mm boyutunda multiple tüber ile uyumlu lezyonları vardı ve oldukça anlamlıydı.

Tüberosklerozun kesin tanısı Tablo I'de gösterilen majör ve minör kriterlerin varlığına göre konulmaktadır (6,11);

Kesin tüberoskleroz tanısı: 2 majör bulgu veya bir majör + 2 minör bulgu

Şüpheli tüberoskleroz tanısı: 1 majör + 1 minör bulgu

Olası tüberoskleroz tanısı: 1 majör ya da 2 minör şeklinde tanımlanmaktadır.

Bizim olgularımızın iki majör bulgusu vardı (6,11). Bunlar kalpte rabdomyom ve intrakraniyal görüntülemeye tüberlerin görülmesidir. Ailelerde tüberoskleroz olmadığı ve muayene ile tetkiklerinde yakın aile bireylerinde tüberoskleroz bulguları saptanmadığı için spontan mutasyon düşünüldü. Genetik polikliniğine bağlandı.

Sonuç

Fetal hayatta saptanan rabdomyomların tüberosklerozun erken bir bulgusu olabileceği akla gelmeli ve tüberosklerozun diğer kriterleri araştırılmalıdır. Ayrıca her zaman aile öyküsü olmayacağı spontan mutasyonların sık olabileceği de unutulmamalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Freedom RM, Lee KJ, MacDonald C, Taylor G. Selected aspects of cardiac tumors in infancy and childhood. *Pediatr Cardiol* 2000; 21:299-316.
2. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumors: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2005; 6:219-28.
3. Peters PJ, Reinhardt S. The echocardiographic evaluation of intracardiac masses: a review. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:230-40.
4. Bader RS, Chitayat D, Kelly E, Ryan G, Smallhorn JF, Toi A, et al. Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2003; 143:620-4.
5. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355:1345-56.
6. Borkowska J, Schwartz R, Kotulska K, Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis. *Int J Dermatol* 2011; 50:13-20.
7. Nir A, Tajik AJ, Freeman WK, Seward JB, Offord KP, Edwards WD, et al. Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma. *Am J Cardiol* 1995; 76:419-21.
8. Kingsley DP, Kendall BE, Fitz CR. Tuberous sclerosis: a clinic radiological evaluation of 110 cases with particular reference to atypical presentation. *Neuroradiology* 1986; 28:38-46.
9. Gomez MR. Neurocutaneous disease. In: Bradley WC, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). *Neurology in Clinical Practice*. 2nd ed. Oxford: Butterworth Heinemann 1996: 1566-71.
10. Doygun M, Bekar A, Kofralı E, ve ark. Subependimal dev hücreli astrositoma ile birlikte olan tüberoskleroz olgusu. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 1992; 3:213-5.
11. Northrup H, Koenig MK, Au KS. *Tuberous Sclerosis Complex Gene Reviews* Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1999: 1993-2013.
12. Kılıç KF, Olukman Ö, Çalkavur Ş, Meşe T, Serbes M, Tavlı V, et al. Kardiyak rabdomyom ve sakral hamartomla kliniğe yansıyan tüberosklerozlu bir yenidoğan olgusu. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2013; 3:138-42.
13. Nik Abdul Rashid NF, Sharma J. Picture of the month. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155:961-2.
14. Kılıç A, Alan S, Karadeniz C, Yıldız D, Uçar T, Atasay B, ve ark. Prenatal kardiyak rabdomyom saptanan bir tüberoskleroz olgusu. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2013; 7:16-9.
15. Atalay S, Aypar E, Uçar T, Altuğ N, Deda G, Teber S, et al. Fetal and neonatal cardiac rhabdomyomas: Clinical presentation, outcome and association with tuberous sclerosis complex. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2010; 52:481-7.
16. Nir A, Tajik AJ, Freeman WK, Seward JB, Offord KP, Edwards WD, et al. Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma. *Am J Cardiol* 1995; 76:419-21.